

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
REABILITAÇÃO

BRUNO PAULINO VENÂNCIO

EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA AURICULAR DO
NERVO VAGO EM DOIS LOCAIS DIFERENTES SOBRE A PRESSÃO
ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM
HIPERTENSOS: ESTUDO CLÍNICO CROSSOVER RANDOMIZADO
DUPLO-CEGO.

SÃO PAULO, SP

2025

BRUNO PAULINO VENÂNCIO

**EFEITO AGUDO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCUTÂNEA AURICULAR DO
NERVO VAGO EM DOIS LOCAIS DIFERENTES SOBRE A PRESSÃO
ARTERIAL E MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS:
ESTUDO CLÍNICO CROSSOVER RANDOMIZADO DUPLO-CEGO.**

Dissertação apresentada à Universidade Nove
de Julho para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Reabilitação.

Aluno: Bruno Paulino Venâncio

Orientadora: Prof.^a Dra. Fernanda Ishida Corrêa

SÃO PAULO, SP

2025

FICHA CATOLOGRÁFICA

Venâncio, Bruno Paulino.

Comparação do efeito agudo da estimulação transcutânea auricular do nervo vago em dois locais diferentes sobre a pressão arterial e modulação autonômica cardíaca em indivíduos hipertensos: estudo clínico crossover randomizado duplo-cego. / Bruno Paulino Venâncio. 2025.

81 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2025.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Ishida Corrêa.

1. Hipertensão. 2. Pressão arterial. 3. Estimulação do nervo vago.
4. Nervo vago. 5. Sistema nervoso autônomo.

I. Corrêa, Fernanda Ishida.

II. Título.

CDU 615.8

São Paulo, 26 de junho de 2025.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): **BRUNO PAULINO VENANCIO**

Título da Dissertação: "Comparação do efeito agudo da estimulação transcutânea auricular do nervo vago em dois locais diferentes sobre a pressão arterial e modulação autonômica cardíaca em indivíduos hipertensos: Estudo crossover randomizado duplo-cego"

Presidente: PROF(A). DR(A). FERNANDA ISHIDA CORRÊA 

Membro: PROF(A). DR(A). KÁTIA DE ANGELIS 

Membro: PROF(A). DR(A). ROSANA DE LIMA PAGANO 

Agradecimentos

A Deus, fonte de toda sabedoria, por ter me sustentado e guiado em cada etapa deste caminho, mesmo nos momentos mais difíceis.

À minha família, pelo amor incondicional, apoio constante e por acreditarem em mim mesmo quando eu duvidei. Sem vocês, nada disso seria possível.

À Professora Fernanda Ishida Corrêa, minha orientadora, pela dedicação, paciência, ensinamentos e orientação cuidadosa ao longo de toda a pesquisa. Sua confiança e incentivo foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos colegas de laboratório, que compartilharam comigo não apenas o espaço físico, mas também o esforço, as dificuldades e as conquistas. Um agradecimento especial ao aluno de doutorado Paulo, pelo companheirismo incansável durante as coletas e pela colaboração essencial nos estudos que resultaram neste trabalho final.

A todos os pacientes que participaram deste estudo, minha mais sincera gratidão. Sem a disposição e generosidade de vocês, esta pesquisa não teria sido possível.

À CAPES, pelo apoio financeiro por meio da bolsa de mestrado, que permitiu que eu me dedicasse integralmente à formação acadêmica.

Resumo

Introdução: A hipertensão arterial (HA) é uma condição crônica marcada pela elevação persistente da pressão arterial (PA), que pode levar a danos em órgãos-alvo. A estimulação transcutânea auricular do nervo vago (ETANV) tem se mostrado uma abordagem promissora para reduzir a PA e melhorar o equilíbrio autonômico cardíaco. Contudo, ainda há a necessidade de mais estudos para determinar os parâmetros ótimos de estimulação, garantindo assim sua eficácia e segurança. **Objetivo:** Comparar o efeito agudo da ETANV na PA e variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em indivíduos hipertensos, aplicada sobre dois locais diferentes da ramificação do nervo vago. **Metodologia:** Oitenta e quatro adultos hipertensos receberam uma sessão de ETANV em trágus, concha cimba e em lóbulo da orelha com intervalo de uma semana entre as sessões. Variáveis de PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), oximetria de pulso arterial (SpO₂), teste de função autonômica como força de preensão palmar e parâmetros da VFC como a banda de alta frequência banda de baixa frequência, razão entre banda de alta e baixa frequência, desvio padrão de intervalos RR, raiz quadrada média das diferenças sucessivas, porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms, desvio padrão perpendicular à linha de identidade 1, desvio padrão ao longo da linha de identidade 2, sample entropy, foram avaliadas antes, durante e após a estimulação. **Resultado:** Os resultados demonstraram que, em condição basal, os participantes apresentavam predominância simpática e menor VFC, caracterizando disfunção autonômica. A estimulação da concha cimba reduziu significativamente ($p<0,05$) a PAD e PAS em comparação aos demais locais. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas entre os locais de estimulação nos parâmetros de VFC. **Conclusão:** Os achados demonstraram que uma única sessão de ETANV não é suficiente para promover alterações clínicas relevantes na função autonômica de indivíduos hipertensos, embora a concha cimba tenha mostrado resultados mais promissores na redução da pressão arterial. Estudos com protocolos mais prolongados e delineamentos robustos são necessários para confirmação e aprofundamento desses achados.

Palavras-chave: Hipertensão; Pressão Arterial; Estimulação do Nervo Vago; Nervo Vago; Sistema Nervoso Autônomo; Variabilidade da Frequência Cardíaca.

Abstract

Introduction: Arterial hypertension (AH) is a chronic condition characterized by persistently elevated blood pressure (BP), which can lead to target organ damage. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) has shown promise as an approach to reduce BP and improve cardiac autonomic balance. However, further studies are needed to determine optimal stimulation parameters to ensure its efficacy and safety.

Objective: To compare the acute effect of taVNS on BP and heart rate variability (HRV) in hypertensive individuals, applied to two different sites of the auricular branch of the vagus nerve. **Methods:** Eighty-four hypertensive adults received one session of taVNS in the tragus, cymba conchae, and earlobe, with a one-week interval between sessions. Variables measured included systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, heart rate (HR), peripheral oxygen saturation (SpO₂), an autonomic function test using handgrip strength, and HRV parameters such as high frequency, low frequency, low frequency/high frequency, standard deviation of RR intervals, root mean square of successive differences, percentage of adjacent RR intervals differing by more than 50 ms, standard deviation 1, standard deviation 2, and sample entropy. Assessments were performed before, during, and after stimulation. **Results:** The results demonstrated that, at baseline, participants had sympathetic predominance and lower HRV, characterizing autonomic dysfunction. Stimulation of the cymba conchae significantly reduced ($p<0.05$) DBP and SBP compared to the other sites. However, no significant differences were observed between the stimulation sites in HRV parameters. **Conclusion:** The findings indicate that a single taVNS session is not sufficient to produce clinically relevant changes in autonomic function in hypertensive individuals, although cymba conchae stimulation showed more promising effects on blood pressure reduction. Further studies with longer protocols and more robust designs are needed to confirm and expand on these findings.

Keywords: Hypertension; Arterial Pressure; Vagus Nerve Stimulation; Vagus Nerve; Autonomic Nervous System; Heart Rate Variability.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA- Agência nacional de Vigilância Sanitária

BAF- Banda de alta frequência

BBF- Banda de baixa frequência

DCV- Doença Cardiovascular

ENV – Estimulação do nervo vago

ETANV – Estimulação transcutânea auricular do nervo vago

ECA- enzima conversora da angiotensina

FC – Frequência Cardíaca

HA – Hipertensão arterial

HAR- Hipertensão arterial resistente

IMC - Índice de Massa Corpórea

INMETRO- Instituto Nacional de Metodologia, Qualidade e Tecnologia

MAPA – Monitoramento ambulatorial da Pressão arterial

MRPA - Monitoramento residencial da Pressão arterial

NBT- Núcleos bilaterais do nervo trigêmeo

NTS- Núcleo do trato solitário

NV- Nervo Vago

PA - Pressão arterial

PAS - Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

RANV- Rama auricular do nervo vago

RMF- Ressonância Magnética funcional

SNA - Sistema nervoso autônomo

SNC- Sistema nervoso central

VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos participantes hipertensos

Tabela 2: Resultados dos principais índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) dos indivíduos hipertensos, obtidos dos deltas (Δ) (correspondentes às variações entre os momentos pré e pós-estimulação), comparando os diferentes locais de aplicação da estimulação: concha cimba, tragus e lóbulo da orelha.

Tabela 3: Resultados da frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio e teste de função autonômica nos indivíduos hipertensos, obtidos dos deltas (Δ) (correspondentes às variações entre os momentos pré e pós-estimulação), comparando os diferentes locais de aplicação da estimulação: concha cimba, tragus e lóbulo da orelha

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Representação esquemática da atuação do sistema nervoso simpático na regulação da pressão arterial, evidenciando sua influência sobre o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP).

Figura 2- Ilustração esquemática das vias eferentes (motoras) do sistema nervoso autônomo (SNA) parassimpático.

Figura 3 – Ramo auricular do nervo vago.

Figura 4 – Dispositivo (forquilha) para estimulação elétrica não invasiva dos nervos vagos cervicais. A: Forquilha; B: Posicionamento da forquilha no pescoço.

Figura 5- Terapias de neuromodulação autonômica em doenças cardiovasculares.

Figura 6: Aparelho de estimulação do nervo vago invasivo.

Figura 7: Aparelhos de estimulação não invasiva do nervo vago. A) Dispositivo de ETANV que estimula na orelha externa. O ramo auricular do NV inerva concha cimba (Cy), concha cava (Ca) e tragús (T). B) Dispositivo de ENV transcutânea cervical autoadministrado que estimula através do pescoço até o NV.

Figura 8: (A) Dispositivo Dualpex 071, Quark Produtos Médicos; (B) clipe auricular da ETANV ativa sobre tragús, (C) eletrodo anodo sobre concha cimba, (D) clipe auricular sobre lóbulo da orelha.

Figura 9: aparelho monitor (Geratherm desktop AR, Geratherm medical AG, Alemanha).

Figura10: (A) Monitor de frequência cardíaca V800; (B) tira elástica do monitor de frequência cardíaca umedecida para captação dos batimentos cardíacos e seu posicionamento ao redor do peito.

Figura 11: Oxímetro de pulso arterial portátil SENSE 10.

Figura 12: Aparelho dinamômetro hidráulico (SH5001 Saehan corporations).

Figura 13: Resultados das variações (Δ) entre os momentos pré e pós estimulação da pressão arterial sistólica (PAS) (A) e pressão arterial diastólica (PAD) (B).

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Hipertensão arterial (HA).....	11
1.1.1 Definição e caracterização.....	11
1.1.2 Incidência e prevalência.....	11
1.1.3 Etiologia e fatores de risco.....	12
1.1.4 Fisiopatologia da hipertensão.....	13
1.1.5 Sintomas e diagnóstico.....	16
1.1.6 Variabilidade da frequência cardíaca.....	17
1.1.7 Tratamento para HA.....	18
1.2 Estimulação do nervo vago	20
1.2.1 Nervo vago.....	20
1.2.2 Histórico da estimulação do nervo vago.....	23
1.2.3 Tipos de estimulação do nervo vago.....	29
1.4 JUSTIFICATIVA.....	32
1.5. HIPÓTESE.....	33
2. OBJETIVO GERAL.....	33
3. METODOLOGIA.....	33
3.1 Desenho do estudo.....	33
3.2 Local do estudo.....	34
3.3 Aspectos Éticos.....	34
3.4 Recrutamento e seleção dos participantes.....	34
3.5 Critério de elegibilidade.....	34
3.6 Procedimentos.....	35
3.6.1 Intervenção - Estimulação elétrica transcutânea do nervo vago.....	35
3.7 DESFECHO.....	36
3.7.1 Caracterização da amostra.....	37
3.7.2 Desfecho primário- Pressão arterial.....	37
3.7.3 Desfecho secundário – Modulação autonômica cardíaca.....	37
3.7.4 Frequência cardíaca e oximetria de pulso arterial.....	39
3.7.5 Teste de função autonômica- Teste de prensão palmar.....	40
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41

3.8.1 Tamanho da amostra.....	41
3.8.2 Análise estatística.....	41
3.9 Randomização e cegamento.....	41
4. RESULTADOS.....	42
4.1. Desfecho primário – Pressão arterial (PA).....	44
4.2 Resultados secundários.....	45
4.2.1 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC).....	45
4.2.2 Frequência cardíaca e oximetria de pulso arterial.....	48
4.2.3 Teste de função autonômica.....	48
5. DISCUSSÃO.....	49
6. CONCLUSÃO.....	54
7. REFERÊNCIAS.....	55
8. APÊNDICE I	63
APÊNDICE II.....	69
APÊNDICE III.....	74
APÊNDICE IV.....	75
ANEXO I.....	76

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão arterial (HA)

1.1.1 Definição e caracterização

A hipertensão arterial (HA) é uma condição crônica caracterizada por níveis persistentemente elevados da pressão arterial (PA) sanguínea nas artérias, o que pode levar a danos em órgãos-alvo (BARROSO et al., 2021).

Os estágios da hipertensão arterial (HA) foram classificados conforme a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020, sendo definidos da seguinte forma: estágio ótimo, com pressão arterial sistólica (PAS) < 120 e pressão arterial diastólica (PAD) < 80 mmHg; estágio normal, PAS entre 120 – 129 mmHg e PAD entre 80- 84 mmHg; pré-hipertensão, PAS entre 130- 139 mmHg e PAD entre 85-89 mmHg; hipertensão estágio 1, PAS entre 140 – 159 mmHg e PAD entre 90 – 99 mmHg; hipertensão estágio 2, PAS entre 160 – 179 mmHg e PAD entre 100 – 109 mmHg; hipertensão estágio 3, PAS $\geq$ 180 mmHg e PAD $\geq$ 110 mmHg (BARROSO et al., 2021).

Essa classificação permite uma abordagem mais precisa e individualizada no manejo da hipertensão arterial, considerando não apenas os níveis pressóricos, mas também a presença de fatores de risco cardiovascular, lesões em órgãos-alvo e comorbidades (BARROSO et al., 2021). A Sociedade Europeia de Cardiologia em 2024 atualizou suas diretrizes e passou a recomendar alvos de pressão arterial mais baixos: PAS entre 120–129 mmHg e PAD entre 70–79 mmHg, desde que bem tolerados. No entanto, essas recomendações ainda não foram adotadas no Brasil. A Sociedade Brasileira de Hipertensão esclareceu que os critérios diagnósticos brasileiros continuam os mesmos, conforme a Diretriz de 2020, ou seja, é considerada hipertensão valores de PAS $\geq$ 140 mmHg e/ou PAD $\geq$ 90 mmHg (MC EVOY et al., 2024).

A hipertensão arterial (HA) representa um dos principais desafios em saúde pública, pois está diretamente relacionada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e renais, além de contribuir para a redução da qualidade e da expectativa de vida. Também é uma importante causa de mortalidade precoce em diversas populações (PÉRES; MAGNA; VIANA, 2003).

1.1.2 Incidência e prevalência

De acordo com os dados mais recentes do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2023, a HA afeta aproximadamente 27,9% da população adulta brasileira. A prevalência é maior entre as mulheres (29,3%) do que entre os homens (26,4%). Observa-se também um aumento significativo da incidência com o avançar da idade, atingindo 71,7% entre indivíduos com mais de 70 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

Além da expressiva mortalidade associada, a hipertensão arterial sistêmica representa uma considerável sobrecarga para o Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2016, foram registrados 983.256 procedimentos médicos relacionados à condição, incluindo internações hospitalares e atendimentos ambulatoriais, os quais geraram um custo estimado de R\$ 61,2 milhões aos cofres públicos. No que se refere à mortalidade, entre os anos de 2010 e 2020, o país contabilizou 551.262 óbitos atribuídos diretamente às doenças hipertensivas. Dentre esses, as mulheres foram as mais afetadas, somando 292.339 mortes, enquanto os homens representaram 258.871 dos casos. Tais números evidenciam o impacto significativo da hipertensão na saúde da população brasileira, reforçando a urgência de políticas públicas voltadas à prevenção, diagnóstico precoce e tratamento eficaz da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2024).

1.1.3 Etiologia e Fatores de risco

A HA pode ser classificada com base em sua etiologia em duas categorias principais essencial e secundária:

- A hipertensão essencial, também denominada primária, é a forma mais prevalente, correspondendo a cerca de 85% a 95% dos casos na população adulta. Sua etiologia é multifatorial e ainda não completamente compreendida, resultando de uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais (HARRISON; COFFMANO; WILCOX, 2021). Este tipo de hipertensão desenvolve-se gradualmente ao longo da vida e está associada a diversos fatores de risco, como idade superior a 65 anos, predisposição genética, sedentarismo, consumo excessivo de sal, tabagismo e altos níveis de estresse este último podendo acometer até indivíduos mais jovens.

- Hipertensão arterial secundária caracteriza-se por uma elevação súbita da pressão arterial, sendo consequência direta de outra condição clínica subjacente (BARROSO et al., 2021). Diversas condições clínicas podem estar associadas ao desenvolvimento da hipertensão arterial secundária, entre elas, destacam-se: diabetes mellitus, obesidade, doenças renais como insuficiência renal, glomerulonefrite, pielonefrite e infecções crônicas nos rins, além de malformações cardíacas congênitas, tumores na glândula suprarrenal, disfunções da tireoide tanto hipotireoidismo quanto hipertireoidismo e a apneia obstrutiva do sono. Além disso, fatores como o consumo excessivo de álcool, o uso de substâncias ilícitas ou de determinados medicamentos, como corticosteroides e contraceptivos orais, também podem desencadear esse tipo de hipertensão (BARROSO et al., 2021).

Entre os principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento da HA estão hábitos alimentares inadequados como o consumo elevado de sal, alto teor de gorduras saturadas, e a ingestão insuficiente de frutas e vegetais, além da inatividade física, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e excesso de peso ou obesidade (Barroso et al., 2021). Por outro lado, os fatores de risco não modificáveis incluem a predisposição genética (histórico familiar de HA), idade avançada especialmente acima de 65 anos e a presença de comorbidades como diabetes mellitus e doenças renais (BARROSO et al., 2021; ROTH et al., 2020).

A presença e a interação desses fatores de risco contribuem diretamente para o desencadeamento de mecanismos fisiopatológicos que elevam e mantêm a pressão arterial em níveis anormais. A compreensão desses mecanismos é essencial para o manejo clínico adequado da hipertensão, visto que envolvem alterações complexas na regulação do tônus vascular, no equilíbrio de fluidos e eletrólitos, e na atividade do sistema nervoso autônomo (BARROSO et al., 2021).

1.1.4 Fisiopatologia da Hipertensão

A manutenção da PA em níveis adequados é um processo fisiológico altamente complexo, que requer a integração harmoniosa de diversos sistemas do organismo, incluindo os sistemas cardiovascular, renal, neurológico e endócrino. Alterações no funcionamento de qualquer um desses sistemas pode comprometer esse equilíbrio, levando a mecanismos como aumento da resistência vascular periférica, retenção de sódio

e água, elevação do débito cardíaco ou hiperatividade do sistema nervoso simpático fatores que, em conjunto ou isoladamente, contribuem para o desenvolvimento da hipertensão arterial (BARROSO et al., 2021).

Dois elementos centrais para a compreensão da fisiopatologia da HA são o débito cardíaco e a resistência vascular periférica, que, em conjunto, determinam os níveis de pressão arterial. O débito cardíaco corresponde ao volume de sangue ejetado pelo coração a cada minuto e é resultado da multiplicação entre a frequência cardíaca e o volume sistólico (VINCENT et al., 2008). A resistência vascular periférica refere-se à oposição que os vasos sanguíneos oferecem ao fluxo de sangue e é influenciada por diversos fatores, como o diâmetro dos vasos, a viscosidade do sangue e o comprimento total da rede vascular. Essas variáveis afetam diretamente a pressão arterial, sendo determinantes importantes na sua regulação (OIGMAN et al., 1987).

Em pessoas mais jovens, é comum observar um aumento do débito cardíaco associado a uma resistência vascular periférica reduzida, condição conhecida como hipertensão hiperdinâmica, na qual a PA pode estar normal ou discretamente elevada, mas com manutenção de um fluxo sanguíneo eficaz devido à menor resistência vascular (FOEX; SEAR, 2004; FROHLICH et al., 1992). Já em indivíduos mais idosos, a hipertensão está frequentemente relacionada à elevação da resistência vascular periférica e ao aumento da rigidez arterial, mesmo com débito cardíaco normal ou diminuído, o que contribui para o maior risco de desenvolvimento de PA, insuficiência cardíaca e aterosclerose (FOEX; SEAR, 2004; IZZO et al., 1987; LAKATTA; LEVY, 2003; SAFAR; LONDON, 2000).

A elevação do débito cardíaco pode decorrer tanto do aumento do volume sistólico quanto da elevação da frequência cardíaca. Por outro lado, o incremento da resistência vascular periférica está relacionado à ativação de múltiplos mecanismos fisiopatológicos, entre os quais se destacam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a hiperatividade do sistema nervoso simpático. Além disso, fatores como disfunção endotelial, sobrecarga de sódio, processos inflamatórios crônicos, estresse oxidativo e aumento da rigidez arterial contribuem significativamente para a elevação da PA (BAROSSO et al., 2021).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é considerado um dos principais sistemas endócrinos envolvidos na regulação da PA (BEEVERS, 2001). A renina, enzima secretada pelos rins em resposta à diminuição da perfusão renal, atua

convertendo o angiotensinogênio em angiotensina I. Esta, por sua vez, é transformada em angiotensina II pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II exerce potente ação vasoconstritora, elevando a resistência vascular periférica, além de estimular a secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais, o que leva à retenção de sódio e água, aumentando o volume intravascular e, conseqüentemente, a PA (BEEVERS, 2001). Em alguns grupos populacionais, como idosos e indivíduos negros, é comum a presença de hipertensão com baixos níveis de renina, enquanto outros apresentam hipertensão associada a níveis elevados de renina, o que está relacionado a um maior risco de infarto agudo do miocárdio e outras complicações cardiovasculares (FOEX; SEAR, 2004). Em resumo, na hipertensão arterial, a hiperatividade do SRAA contribui significativamente para o aumento da PA, por meio da vasoconstrição e da expansão do volume circulante.

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel crucial na regulação da PA e pode apresentar disfunções em indivíduos com HA (BEEVERS, 2001; FOEX; SEAR, 2004; IZZO et al., 1987). A Figura 1 ilustra a influência do sistema nervoso simpático nesse processo. Por meio da ativação dos receptores adrenérgicos α e β , o sistema simpático promove a expansão do volume intravascular, em parte por estimular a liberação de renina e, conseqüentemente, a produção de angiotensina II e aldosterona. Essa ativação resulta em alterações tanto no débito cardíaco quanto na resistência vascular periférica, contribuindo para o aumento da PA.

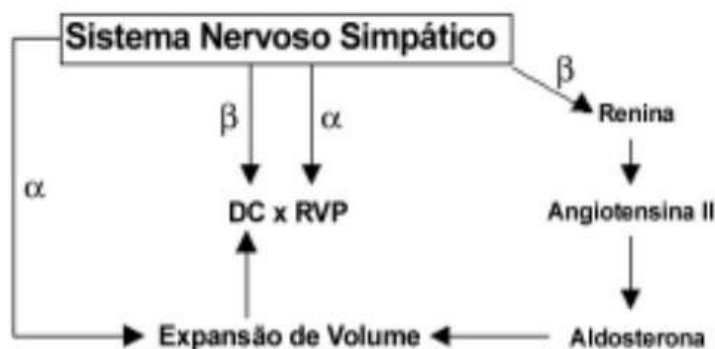


Figura 1– Representação esquemática da atuação do sistema nervoso simpático na regulação da pressão arterial, evidenciando sua influência sobre o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP). **Fonte:** Sanjuliani (2002).

A ativação do sistema nervoso simpático leva à liberação de catecolaminas, como a adrenalina e a noradrenalina, substâncias que provocam aumento da frequência cardíaca, maior força de contração do coração, elevação da resistência dos vasos ao fluxo sanguíneo e vasoconstrição, contribuindo para a elevação da pressão arterial. Esse processo pode ainda provocar tanto a contração quanto a dilatação das arteríolas, dependendo do contexto fisiológico (BEEVERS, 2001). Dessa forma, o sistema nervoso autônomo exerce papel fundamental na regulação da pressão arterial, sendo provável que a hipertensão resulte da interação entre esse sistema e o eixo renina-angiotensina, além de outros fatores como o sódio (BEEVERS, 2001).

A ingestão elevada de sódio favorece a retenção de água pelos rins, o que eleva o volume sanguíneo e, conseqüentemente, a PA. Além disso, o aumento da concentração de sódio no interior das células pode modificar a função das células musculares lisas vasculares, intensificando a resposta contrátil e promovendo vasoconstrição (DEL BEN, 1988; SEVER; POULTER, 1989). A exposição crônica a altos níveis de sal também pode levar à disfunção endotelial, mesmo em indivíduos considerados resistentes ao sal (FENG; DELL'ITALIA; SANDERS, 2017). Essa condição, por sua vez, pode interferir na composição da microbiota intestinal, favorecendo a sensibilidade ao sal e contribuindo para o desenvolvimento da hipertensão arterial (WILCK et al., 2017).

A disfunção endotelial resultante desse processo aumenta a resistência vascular periférica ao reduzir a produção de óxido nítrico e elevar sua degradação por espécies reativas de oxigênio (BEEVERS, 2001; HARRISON, 1997). Isso favorece a produção de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina, além de aumentar a retenção de sódio. As células endoteliais vasculares exercem papel fundamental na regulação do sistema cardiovascular, por meio da secreção de agentes vasoativos como o óxido nítrico, que promove vasodilatação, e a endotelina, que induz vasoconstrição. Assim, a disfunção dessas células tem sido fortemente associada ao desenvolvimento da hipertensão arterial em humanos (BEEVERS, 2001).

Compreender os mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a elevação da pressão arterial é essencial para interpretar seus sinais clínicos e estabelecer um diagnóstico precoce e preciso. A hipertensão, muitas vezes assintomática em seus

estágios iniciais, pode evoluir silenciosamente, tornando fundamental a atenção aos possíveis sintomas associados e à realização de uma abordagem diagnóstica sistemática (MALACHIAS et al., 2016).

1.1.5 Sintomas e Diagnóstico

Na maioria das instâncias, a HA é assintomática; entretanto, em certos casos, indivíduos podem manifestar sintomas como cefaleia, vertigem, tinnitus, angina pectoris, astenia, distúrbios visuais e epistaxe, que geralmente se correlacionam com episódios de elevação significativa da PA (PÉRES et al.; 2003).

A avaliação inicial de um paciente hipertenso compreende a confirmação do diagnóstico, sendo que a mensuração regular da pressão arterial, tanto no ambiente clínico quanto fora dele, é a única abordagem para estabelecer o diagnóstico de HA. Essa avaliação requer a utilização de técnicas apropriadas e dispositivos validados, incorporando informações relativas à história clínica do paciente (tanto pessoal quanto familiar), exame físico e investigação clínica e laboratorial (MALACHIAS et al., 2016).

A escolha do método de aferição é de suma importância, uma vez que diferentes métodos estabelecem distintos critérios de normalidade. Sendo assim, o diagnóstico realizado no consultório médico requer a confirmação por meio de duas ou mais medições da pressão arterial, com o suporte da mensuração fora do ambiente clínico por meio de técnicas como o monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou monitoramento residencial da pressão arterial (MRPA) (PARATI et al., 2010; O'BRIEN et al., 2013). Para a realização da avaliação no ambiente clínico, a aferição da PA deve ser conduzida por profissionais médicos de diversas especialidades e outros profissionais da saúde devidamente habilitados (MALACHIAS et al., 2016).

Recomenda-se que adultos com idade superior a 20 anos submetam-se à medição da PA pelo menos uma vez ao ano, mantendo valores ideais de PA inferiores a <120/80 mmHg, ou com maior frequência, pelo menos duas vezes ao ano, no caso de indivíduos cujos valores de PA variem entre >120/80 mmHg e <140/90 mmHg, especialmente na presença de antecedentes familiares de HA, como preconizado pelo *U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (2007)*.

A medição da PA pode ser realizada utilizando esfigmomanômetros manuais, semiautomáticos ou automáticos, sendo essencial que esses dispositivos e sua calibração

sejam submetidos a verificações anuais, de acordo com diretrizes estabelecidas pelo Instituto Nacional de Metodologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO). Adicionalmente, é relevante destacar que a medição da PA deve ser efetuada no braço do paciente, utilizando um manguito apropriado que se ajuste à sua circunferência. Em situações suspeitas de HA secundária relacionada à coarctação da aorta, as medidas devem ser realizadas na extremidade inferior do paciente, empregando um manguito específico (MANCIA et al., 2013; OGIHARA et al., 2014).

A promoção da monitorização da PA fora do ambiente clínico pode ser executada tanto pelos próprios pacientes quanto por instituições de saúde. Este enfoque apresenta inúmeras vantagens, uma vez que a aferição da PA fora do consultório resulta em um aumento na quantidade de medições disponíveis, reflete de forma mais fidedigna as flutuações da PA ao longo das atividades diárias do paciente, atenua ou elimina o conhecido "efeito do avental branco" e promove um maior envolvimento do paciente no processo diagnóstico e de acompanhamento.

Paralelamente à avaliação dos níveis absolutos de pressão arterial, cresce o interesse em parâmetros que reflitam a dinâmica do controle cardiovascular. Entre eles, destacam-se os parâmetros de VFC que fornece importantes informações sobre a modulação autonômica e a integridade dos mecanismos regulatórios do sistema cardiovascular. Tais medidas oferecem valor adicional na estratificação de risco e no monitoramento da resposta terapêutica (PARATI et al., 2000).

Variabilidade da frequência cardíaca

A VFC representa as flutuações nos intervalos entre batimentos cardíacos, geralmente mensuradas pelo intervalo RR no eletrocardiograma (ECG). Trata-se de um indicador sensível da modulação autonômica cardíaca e da capacidade adaptativa do organismo frente a estímulos fisiológicos e ambientais (BENTO; FONSECA-PINTO; PÓVOA, 2017).

A VFC é uma ferramenta validada para avaliar o equilíbrio autonômico, e sua redução está associada a maior risco de eventos cardiovasculares (THAYER et al., 2010; HILLEBRAND et al., 2013). Na prática clínica e na pesquisa, a VFC tem sido amplamente utilizada como biomarcador de risco cardiovascular. Uma VFC reduzida está

associada a maior risco de eventos cardíacos adversos, como arritmias e morte súbita, além de indicar desregulação autonômica em condições como insuficiência cardíaca, hipertensão arterial, diabetes e distúrbios respiratórios (AUBERT; SEPS; BECKERS, 2003; CATAI et al., 2002).

A VFC é influenciada por fatores como idade, sexo, estresse, estado de saúde e estilo de vida. Em termos fisiológicos, a atividade do sistema nervoso parassimpático (vagal) tende a aumentar a VFC, enquanto a atividade simpática está associada à sua redução. A análise espectral da VFC permite separar essas influências em bandas de frequência. A banda de baixa frequência (BF) reflete uma combinação de modulação simpática e parassimpática, enquanto a alta frequência (AF) é predominantemente parassimpática (DE JONCKHEERE et al., 2012; HOLZMAN; BRIGGETT, 2017).

Além disso, a VFC também tem sido aplicada como ferramenta para monitoramento do estresse, carga emocional e resposta a intervenções terapêuticas. Técnicas como exercícios físicos aeróbios (CRISTIANO MOSTARDAL, 2009; FISHER; YOUNG; FADEL, 2015), respiração controlada e intervenções vagais têm demonstrado potencial para aumentar a VFC, promovendo maior equilíbrio autonômico e proteção cardiovascular (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017; SANDERCOCK; BROMLEY; BRODIE, 2005). Por fim, diversas abordagens vêm sendo utilizadas para avaliar o controle autonômico cardiovascular, incluindo métodos invasivos, como a microneurografia e a dosagem de catecolaminas (HADAVA; ARDELL, 2020; JULIUS, 1991), e métodos não invasivos, como a VFC, a análise espectral da pressão arterial e a sensibilidade barorreflexa (HE; JI; ZHANG, 2024). Estes métodos permitem inferir a atividade do sistema nervoso simpático e parassimpático em diferentes condições clínicas e experimentais (CRISTIANO MOSTARDAL, 2009).

1.1.7 Tratamento para HA

Apesar de extensas investigações ao longo de várias décadas, a abordagem terapêutica eficaz para a HA ainda constitui um desafio contínuo. É essencial reconhecer que a HA não é suscetível de cura, mas, em vez disso, seu controle é alcançado por meio

de intervenções farmacológicas e modificações no estilo de vida, com ênfase na necessária combinação de ambos (KUCHARSKA *et al.*, 2018; BLUMENTHAL *et al.*, 2015).

O tratamento medicamentoso da hipertensão, denominado anti-hipertensivo, envolve a utilização de fármacos destinados a mitigar a pressão arterial e a mantê-la sob controle (BARROSO *et al.*, 2021). Apesar de inúmeras décadas de pesquisa incessante, ainda persiste um desafio considerável no que diz respeito ao tratamento eficaz da hipertensão. A falta de adesão ideal aos medicamentos desempenha um papel central nos casos em que o tratamento não alcança o sucesso esperado. Um grande número de pacientes enfrenta dificuldades significativas para seguir as prescrições medicamentosas conforme recomendado. Esses fatores, em conjunto com a considerável proporção de pacientes que têm hipertensão resistente aos medicamentos, demandam abordagens distintas para complementar o tratamento medicamentoso. Por outro lado, a abordagem não farmacológica almeja reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular mediante alterações no estilo de vida que promovam a diminuição da PA (WHELTON *et al.*, 2018).

A promoção de modificações sustentáveis no estilo de vida ao longo do ciclo vital é de suma importância e deve ser estimulada em todos os pacientes hipertensos, independentemente dos níveis pressóricos manifestados. Para tratar a Hipertensão Essencial por meio de intervenções não farmacológicas, é necessário adotar uma abordagem multifacetada, visando a implementação de medidas duradouras e, consequentemente, reduzindo a dependência de medicamentos.

A promoção de uma alimentação saudável, a prática regular de atividade física, a manutenção de um peso corporal adequado, a abstinência do consumo de álcool e tabaco, a redução da ingestão de sódio e o aumento do consumo de cálcio, magnésio e potássio, juntamente com o controle do estresse e a suplementação de nutrientes específicos, podem trazer benefícios significativos. A implementação dessas práticas não somente previne as complicações associadas à hipertensão, mas também retarda a necessidade de terapia farmacológica em pacientes hipertensos, particularmente entre aqueles que apresentam obesidade e sedentarismo (OISHI *et al.*, 2018). As vantagens da aderência a terapia não farmacológica podem trazer benefícios como: evita os potenciais efeitos colaterais adversos associados aos medicamentos anti-hipertensivos, como tosse, tontura, fadiga e

distúrbios gastrointestinais, reduzindo o risco de interações medicamentosas, especialmente em paciente que já estão tomando múltiplos medicamentos para outras condições médicas. Abordagens não farmacológicas podem não ser tão eficazes quanto aos medicamentos na redução da pressão arterial, especialmente em pacientes com hipertensão moderada e grave (VERMA et al., 2021).

Nesse contexto, estudos têm investigado os efeitos da estimulação transcutânea do nervo vago (ETANV) sobre a modulação autonômica em indivíduos saudáveis. Clancy *et al.* (2014) aplicaram ETANV no trágus por 15 minutos e observaram aumento da VFC, redução da atividade simpática muscular e predominância parassimpática, com efeitos que se mantiveram no período de recuperação. Bretherton et al. (2019), em um protocolo de duas semanas com adultos ≥ 55 anos, também relataram aumento da VFC e melhora da sensibilidade barorreflexa, com maior benefício em indivíduos com maior razão BF/AF basal. De forma semelhante, Antonino et al. (2017) investigaram os efeitos agudos da ETANV em homens jovens saudáveis. Durante a estimulação, observaram redução da frequência cardíaca e da razão LF/HF, além de aumento da sensibilidade barorreflexa, sem alterações significativas na pressão arterial. Esses efeitos não foram observados nos protocolos simulados.

Além de seus efeitos diretos de estimulação, a ETANV também funciona como uma técnica neuromoduladora por meio de projeções aferentes vagais. De acordo com a literatura, a ETANV parece exercer efeitos indiretos no sistema cardiovascular e, mais amplamente, no sistema autonômico periférico, através do núcleo do trato solitário, que é a primeira estação sináptica das projeções autonômicas aferentes do Sistema Nervoso Central (FRANGOS et al., 2015).

1.2 Estimulação do nervo vago (ENV)

1.2.1 Nervo vago

O nervo vago (NV), também denominado nervo pneumogástrico, corresponde ao décimo par de nervos cranianos e é um dos mais extensos do organismo humano. Ele é composto majoritariamente por fibras aferentes (cerca de 80%) e em menor proporção

por fibras eferentes (aproximadamente 20%) (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2016). Representa uma estrutura essencial do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), com importante atuação na regulação de funções viscerais (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2016) (Figura 2).

Sua origem está localizada no tronco encefálico, de onde se projeta em direção ao abdômen, passando por várias regiões e innervando diversos órgãos, incluindo o coração e os vasos sanguíneos, participando ativamente da modulação da resposta vagal (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2016; ZAFEIROPOULOS *et al.*, 2023; HILL *et al.*, 1995; JANIG, 2022). Além disso, o NV também contribui para a inervação das regiões mais distais do trato respiratório, como os alvéolos e parte dos pulmões, desempenhando papéis aferentes e eferentes no controle da inflamação (BUSCHMAN *et al.*, 2006; BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2016; OLSHANKY *et al.*, 2008; BARA; RIDDER; MACIACZIK, 2020; BERTHOUD; NEUHUBER, 2000) (Figura 2).

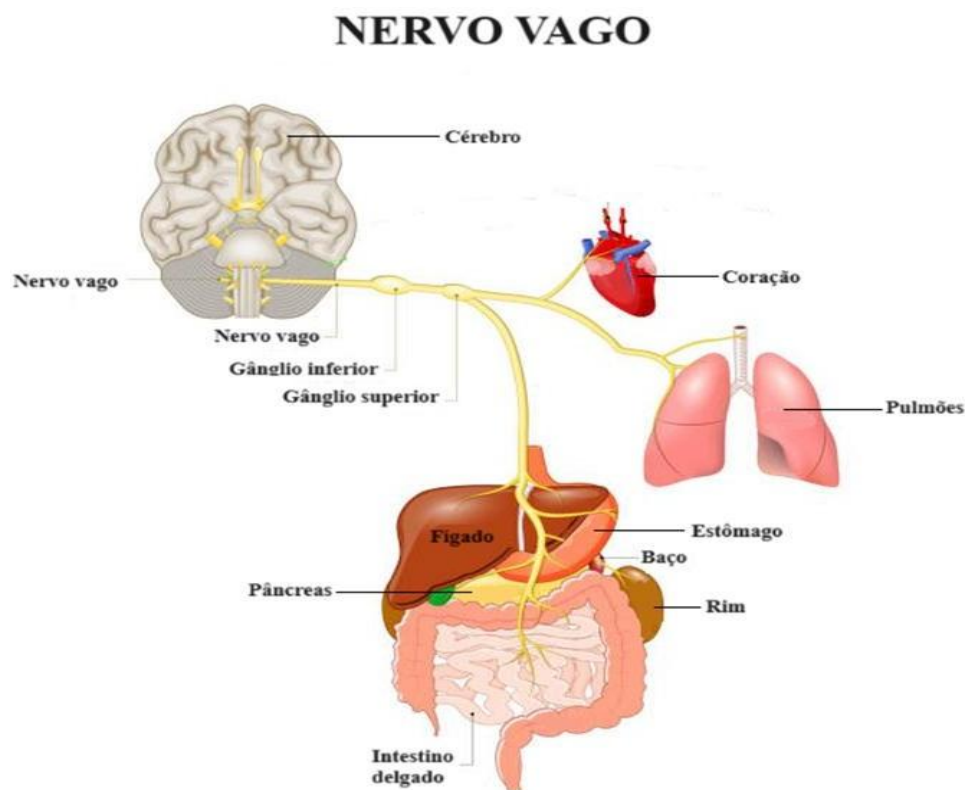


Figura 2. Ilustração esquemática das vias eferentes (motoras) do sistema nervoso autônomo (SNA) parassimpático. O nervo vago (NV) representa a principal via eferente deste sistema, originando-se de neurônios localizados em dois núcleos do tronco encefálico: o núcleo motor dorsal do vago e o núcleo ambíguo. Os axônios desses neurônios se estendem até diversos órgãos-alvo, onde formam sinapses com neurônios localizados em gânglios parassimpáticos situados dentro ou muito próximos aos próprios órgãos. A partir desses gânglios, os axônios pós-ganglionares inervam múltiplos sistemas: os pulmões (induzindo broncoconstrição), o coração (reduzindo a frequência cardíaca e a contratilidade), os vasos sanguíneos pulmonares e sistêmicos (provocando vasodilatação e redução da pressão arterial), o estômago (estimulando o peristaltismo e a secreção gástrica), o fígado e o pâncreas (modulando funções metabólicas), o baço (através da interação de fibras pré-ganglionares com o nervo esplênico, gerando efeitos anti-inflamatórios) e os rins (influenciando o tônus vascular e a taxa de filtração glomerular). Adaptado de CAPILUPI, KERATH E BECKER (2020).

Além de sua função essencial na mediação da comunicação entre o cérebro e o corpo, o NV tem um papel central na regulação de diversos órgãos, contribuindo para a manutenção da homeostase (CLANCY; DEUCHARS, 2012; BONAIZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2016; HOWLAND, 2014). Entre suas principais funções, destacam-se o controle da PA, a regulação da frequência cardíaca (FC), bem como a modulação de processos digestivos e do sistema imune. No contexto da PA, o NV contribui ajustando a função cardiovascular de forma dinâmica (THAYER; LANE, 2007).

Um dos mecanismos fundamentais por meio dos quais o NV atua é o reflexo barorreceptor, um sistema de retroalimentação essencial à regulação da PA. Nesse processo, o NV transmite informações sensoriais sobre mudanças na pressão arterial ao núcleo do trato solitário (NTS), localizado no tronco encefálico. Quando ocorre um aumento da PA, os barorreceptores são ativados, promovendo um incremento da atividade parassimpática e uma inibição da atividade simpática, o que resulta na redução da pressão arterial (SCHREIHOFFER; GUYENET, 2002). Sua disfunção pode resultar em arritmias cardíacas, bradicardia ou taquicardia, e aumento do risco de eventos cardiovasculares, distúrbios respiratórios, como apneia do sono, disfunção da laringe e hipoventilação (LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017).



Figura 3 – Ramo auricular do nervo vago. Adaptado: **Fonte:** NEVES (2011, p.14).

A orelha externa possui diversas regiões anatômicas com potencial para aplicação da estimulação do nervo vago, entre elas o trágus e a concha cimba. O trágus é uma pequena projeção cartilaginosa localizada na parte anterior do meato acústico externo, facilmente visível e palpável, que atua como uma espécie de aba protetora da entrada do canal auditivo. Já a concha cimba corresponde à porção superior da concha da orelha, situada entre a crura da hélice e a crura do anti-hélice, mais próxima do conduto auditivo externo. Por estar mais profunda na anatomia da orelha e em contato direto com estruturas neurais, a concha cimba é considerada uma região de maior interesse para a estimulação do ramo auricular do nervo vago (BADRAN et al., 2018; YOKOTA et al., 2022).

Um estudo anatômico conduzido por Peuker; Filler, (2002), com a dissecação de 14 orelhas de sete cadáveres, investigou o padrão de inervação dessas áreas. Os autores identificaram que o trágus apresenta aproximadamente 45% de inervação pelo ramo auricular do nervo vago, enquanto a concha cimba possui 100% de inervação por esse mesmo ramo. Essa diferença significativa se deve à localização anatômica da concha cimba, que está mais próxima das fibras do nervo vago e suas ramificações, permitindo um contato mais direto com as estruturas neurais. Dessa forma, a concha cimba se destaca como uma região altamente responsiva à estimulação elétrica, sendo frequentemente escolhida em protocolos de estimulação auricular não invasiva.

1.2.2 Histórico da estimulação do nervo vago

No século XIX, o neurologista norte-americano James Corning foi o pioneiro no uso da estimulação do nervo vago (ENV) como proposta terapêutica para epilepsia. Ele utilizou um dispositivo conhecido como "garfo carotídeo" (Figura 4), que realizava uma compressão parcial bilateral das artérias carótidas e era conectado a eletrodos com corrente contínua, com o objetivo de promover uma estimulação transcutânea rudimentar do nervo vago e dos nervos simpáticos. A intenção era reduzir o fluxo sanguíneo cerebral e a frequência cardíaca, partindo da hipótese, na época vigente, de que a epilepsia seria causada por um excesso de irrigação cerebral. Apesar dos resultados clínicos insatisfatórios, Corning foi responsável por introduzir o conceito de estimulação vagal como abordagem terapêutica (YUAN et al., 2016).

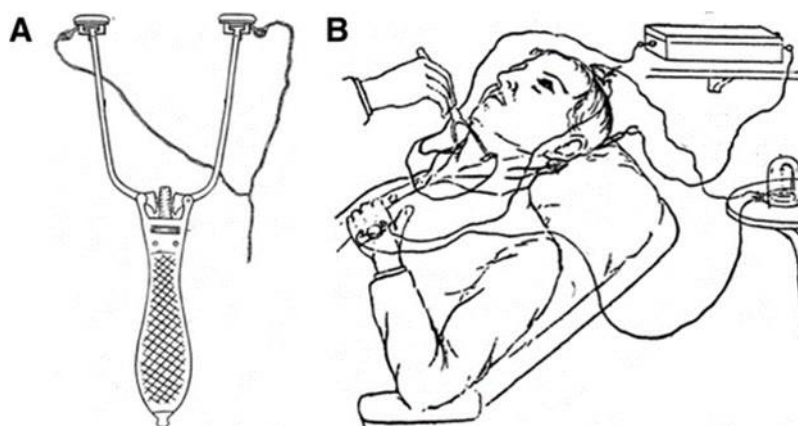


Figura 4 - Dispositivo (forquilha) para estimulação elétrica não invasiva dos nervos vagos cervicais. A: Forquilha; B: Posicionamento da forquilha no pescoço. **Fonte:** (YUAN; SILBERSTEIN, 2016).

Cerca de meio século depois, pesquisas em modelos animais passaram a elucidar com maior clareza os mecanismos fisiológicos envolvidos na estimulação do nervo vago (ENV) (BAILEY; BREMER, 1938; CHASE *et al.*, 1967; ZABARA, 1992; ZANCHETTI; WANG; MORUZZI, 1952; LOCKARD; CONGDON; DUCHARME, 1990; WOODBURY; WOODBURY, 1990, 1991; AALBERS *et al.*, 2011). A partir dos resultados promissores obtidos nesses estudos experimentais, as investigações com seres

humanos tiveram início no início da década de 1990, buscando avaliar a eficácia e segurança da ENV em contextos clínicos (BEN-MENACHEN *et al.*, 1994; DEGIORGIO *et al.*, 2000; MORRIS; MUELLER, 2013; PENRY; DEAN, 1990; UTHMAN *et al.*, 1993).

A ENV é reconhecida como uma intervenção não farmacológica aprovada pela *Food and Drug Administration (FDA)* para o tratamento da epilepsia refratária desde 1997 e, para a depressão resistente ao tratamento desde 2005 (BEN-MENACHEN *et al.*, 2015; AUSTELLE *et al.*, 2022; YUAN; SILBERSTEIN, 2016). Além de seu uso consolidado em distúrbios neurológicos e psiquiátricos, como a depressão refratária (MILBY; HALPERN ; BALTUCH, 2008), a ENV tem ganhado destaque como uma estratégia terapêutica promissora em uma variedade de condições clínicas, incluindo hipertensão arterial (Antonino *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2019), insuficiência cardíaca (DE FERRARI *et al.*, 2011), processos inflamatórios (DE HERDT *et al.*, 2009), doença de Alzheimer (MERRILL *et al.*, 2006), obesidade (VAL- LAILLET *et al.*, 2010), dor crônica (KIRCHNER *et al.*, 2000), zumbido (ENGINEER *et al.*, 2011) e, mais recentemente, em casos relacionados à COVID-19 (CORRÊA *et al.*, 2022).

A concepção de tratar a hipertensão por meio de neuromodulação remonta aos anos 1960, quando estudos clínicos conduzidos em pacientes com hipertensão resistente (HAR) revelaram uma redução na PA durante a estimulação utilizando eletrodos implantados no nervo do seio carotídeo. No entanto, na época, a tecnologia disponível não conseguia garantir uma ativação sustentada e confiável dos barorreceptores sem provocar efeitos adversos significativos (LOHMEIER *et al.*, 2005; LOHMEIER; HALL, 2019).

Somente nos últimos anos é que novos dados promissores de modelos animais demonstraram o interesse na neuromodulação. Diversas pesquisas não apenas corroboraram a eficácia da ativação dos barorreceptores na redução da pressão arterial em indivíduos hipertensos, mas também apontaram para a possibilidade de diminuir o estresse de cisalhamento vascular, a rigidez aórtica, a disfunção endotelial induzida pela hipertensão e aumentar a sobrevida a longo prazo em ratos hipertensos sensíveis ao sal (ANNONI *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática conduzida pelo grupo sintetizou as principais evidências da ENV na hipertensão arterial. Como resultado, encontraram seis estudos,

dois conduzidos em humanos e quatro em modelos animais. Nos estudos em humanos, observou-se que a estimulação foi do tipo não invasiva, realizada na região da concha cimba da orelha esquerda, com potencial terapêutico para reduzir a pressão arterial, aumentar a VFC e modular marcadores inflamatórios e metabólicos. Em modelos animais, a estimulação foi invasiva, realizada por meio de eletrodos implantados nas regiões cervical direita ou esquerda do nervo vago, observando-se uma redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica, evidenciando a capacidade da intervenção de modular o tônus simpático de forma sustentada. Além disso, foi verificado um aumento na VFC, sugerindo restauração do equilíbrio autonômico, com predomínio parassimpático. Esses efeitos foram frequentemente acompanhados por melhora de marcadores inflamatórios, redução do estresse oxidativo, preservação da função mitocondrial e atenuação de lesões em órgãos-alvo. Embora os resultados sejam promissores, limitações metodológicas como amostras reduzidas, heterogeneidade dos protocolos e risco de viés moderado restringem a extrapolação dos dados. Ainda assim, os achados reforçam o papel da ENV como uma abordagem não farmacológica promissora para o manejo da hipertensão, destacando a necessidade de ensaios clínicos controlados, com maior rigor metodológico, que consolidem sua eficácia e segurança em contextos clínicos.

A ETANV possui raízes históricas em diversas culturas antigas, sendo mencionada em práticas tradicionais da medicina chinesa e de tribos árabes (HOU *et al.*, 2015). No Egito, há registros de mulheres que realizavam perfurações e cauterizações na orelha com finalidade terapêutica, especialmente relacionada à esterilidade. Na Itália, soldados que sofreram lesões auriculares durante conflitos relataram melhora espontânea de enfermidades pré-existentes. Entre tribos da Arábia Saudita, o uso de cauterização auricular para tratar doenças era uma prática comum (GORI E FIRENZUOLI, 2007). Povos mediterrâneos acreditavam que o uso de brincos poderia melhorar a visão (ROUND, LITSCHER E BAHR, 2013). Na Grécia Antiga, Hipócrates descreveu, por volta de 460 a.C., um dos primeiros relatos de acupuntura auricular, referindo-se à flebotomia aplicação de uma agulha na orelha para provocar sangramento terapêutico como tratamento para disfunções sexuais (ROUND, LITSCHER E BAHR, 2013).

Além dessas práticas empíricas, tentativas de modulação do nervo vago são relatadas desde o século XIX, incluindo o uso da compressão da artéria carótida como

forma de induzir bradicardia e reduzir sintomas epilépticos, embora essa técnica tenha sido posteriormente abandonada (FARMER *et al.*, 2021).

Entre as estratégias de neuromodulação aplicadas às doenças cardiovasculares, a ENV é a mais amplamente estudada (ZAFEIROPOULOS *et al.*, 2023; CARANDINA *et al.*, 2021). Dentro desse contexto, a ETANV tem se destacada como uma alternativa promissora à estimulação invasiva, permitindo a ativação do ramo auricular do nervo vago de forma segura e não invasiva (MURRAY *et al.*, 2016). A justificativa para seu uso em condições cardiovasculares fundamenta-se na capacidade de restaurar o equilíbrio autonômico e induzir efeitos anti-inflamatórios e cardioprotetores (HADAYA E ARDELL, 2020).

Independentemente da abordagem de estimulação utilizada, a maioria dos estudos envolvendo ETANV tem sua origem nos resultados promissores observados com a eletroestimulação invasiva em distúrbios neurológicos e psiquiátricos. No entanto, considerando o impacto benéfico da estimulação vagal na modulação da inflamação sistêmica (efeito anti-inflamatório) em doenças sistêmicas infecciosas (sepsis) e não infecciosas (artrite reumatoide), há um interesse crescente em investigar se a ETANV poderia apresentar efeitos benéficos na redução da resposta inflamatória em outros cenários, como doenças cardiovasculares e metabólicas (YU *et al.*, 2013).

Em um estudo com cães submetidos à anestesia, a aplicação crônica de estímulo de baixa intensidade no trago demonstrou a capacidade de reverter o remodelamento atrial e impedir a indução de fibrilação atrial, que foi previamente induzida por 3 horas de estimulação atrial rápida (YU *et al.*, 2013). Um estudo complementar, utilizando a ETANV em caninos conscientes que manifestavam infarto do músculo cardíaco cicatrizado, revelou aprimoramentos na função cardíaca, redução da fibrose e amortecimento do remodelamento ventricular esquerdo (WANG *et al.*, 2015).

Foi possível observar benefícios cardíacos em pessoas após a ETANV. Os estudos mais proeminentes clinicamente foram realizados em indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) e angina submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Foram aplicadas sessões de eletroestimulação nas terminações do nervo vago, situadas na concha auricular de ambos os ouvidos, por um período de 15 minutos, ao longo de 10 dias consecutivos. Resultados indicaram uma diminuição na ocorrência de angina, uma evolução clínica melhorada no período pós-operatório e uma redução na duração do

tratamento com medicamentos vasodilatadores (ZAMOTRINSKY et al., 1997; ZAMOTRINSKY; KONDRATIEV; DE JONG, 2001).

Numa investigação subsequente, também com indivíduos diagnosticados com DAC, foi conduzida a ETANV auricular utilizando corrente elétrica de baixa frequência através de eletrodos aplicados na região interna do tragus por um período de 10 dias. Neste estudo, foi observado que quase dois terços dos participantes experimentaram uma considerável redução na intensidade dos episódios de angina, acompanhada por uma marcante diminuição na relação simpato-vagal (BF/AF) em relação ao coração (SERGEY et al., 2013).

Um estudo evidenciou o possível impacto terapêutico da ETANV em pessoas diagnosticadas com fibrilação atrial paroxística. Participantes foram expostos à ETANV de intensidade reduzida, de forma contínua por 60 minutos, resultando em uma redução na extensão da fibrilação atrial e uma significativa diminuição das concentrações sanguíneas de citocinas inflamatórias durante um período de monitoramento de uma hora (STAVRAKIS et al., 2015).

O impacto da ativação do ramo auricular do nervo vago (RANV) pode se estender além da estimulação parassimpática. Foi constatado que a estimulação elétrica dessa área também pode afetar a atividade do sistema nervoso simpático. Em sujeitos saudáveis, sem histórico de DCV, a aplicação da ETANV auricular sobre a superfície do tragus resultou em melhorias significativas na VFC, além de uma notável redução na atividade simpática periférica, medida através da técnica de microneurografia do nervo fibular (CIANCY et al., 2014).

Sendo assim, um estudo realizado em indivíduos saudáveis, empregando Ressonância Magnética funcional (RMF) para contrastar os impactos da ETANV auricular em quatro pontos distintos da orelha esquerda e determinar a localização mais eficaz para a terapia com eletroestimulação transcutânea, sugeriram que a área Concha Cimba pode representar a localização mais apropriada para a terapia com eletroestimulação transcutânea, em comparação com o Meato Acústico Externo e a Face Interna do tragus, visto que a estimulação nesse local provocou a ativação mais intensa da via aferente vagal no tronco encefálico. A estimulação no Lobo da Orelha (D), notadamente com menos inervação vagal, foi realizada como uma forma de estimulação simulada (YAKUNINA; KIM; NAM, 2017).

Um estudo buscou examinar as reações autonômicas cardíacas e periféricas em resposta ao estresse ortostático durante a ETANV auricular em sujeitos saudáveis. Esse estudo constatou que a ETANV auricular diminui a FC e regula a modulação autonômica cardíaca e periférica, com a modulação simpática dirigida ao coração e aos vasos, respectivamente. Consequentemente, esses resultados sugerem que a avaliação da resposta do sistema nervoso autônomo ao estresse ortostático durante a ETANV auricular pode ser particularmente útil na identificação de possíveis eventos cardiovasculares adversos (TOBALDINI et al., 2019).

Os ajustes dos parâmetros configuráveis nos dispositivos de estimulação transcutânea do nervo vago, incluindo a magnitude da estimulação (mA), a duração do pulso (ms), a cadência de pulsos (Hz) e a proporção ligado/desligado do ciclo de estímulo (expresso em segundos ou minutos), são calibrados visando maximizar a efetividade e a capacidade de tolerância. Contudo, essa questão ainda requer discussão acadêmicas mencionam a falta de informações suficientes na literatura para estabelecer parâmetros de forma mais precisa. Estudos indicam que a estimulação de frequência baixa (0,5 a 10 Hz) estimula o sistema simpático, enquanto frequências mais elevadas (20-25 Hz) podem ser mais adequadas para estimular o nervo vago. Também se discute que manter a duração do pulso entre 200-500 ms parece ser um intervalo razoável (DIETRICH et al., 2008).

Considerando a modulação da função cardiovascular pelas fibras eferentes do nervo vago, surge uma preocupação sobre a segurança cardíaca relacionada ao uso terapêutico da estimulação vagal, uma vez que os ramos eferentes vagais no lado direito são presumivelmente capazes de estimular diretamente áreas cardíacas. Com o intuito de prevenir potenciais efeitos cardíacos adversos, a inserção do eletrodo invasivo é realizada no lado esquerdo para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (NEMEROFF et al., 2006; KREYZER et al., 2012). Ao mesmo tempo, a ETANV ativa as fibras aferentes do nervo vago, enviando estímulos ao Núcleo do Trato Solitário (NTS) para integração da informação e, posteriormente, projetando-se à superfície do coração por meio dos nervos vagais eferentes bilaterais (CHEN et al., 2015).

Determinar qual é o melhor local de estimulação do nervo vago entre a concha cimba e o trágus pode depender de vários fatores, incluindo o objetivo da estimulação, a condição clínica a ser tratada e a resposta individual do paciente, o que são pontos pouco explorado na literatura comparando os efeitos desses dois locais durante a ETANV.

Embora a ação específica do nervo vago na concha cimba não seja completamente compreendida, há evidências de que a estimulação dessa área pode modular a atividade do nervo vago e influenciar indiretamente diversas funções fisiológicas. A estimulação da concha cimba tem sido investigada como uma técnica potencial para modular a atividade neural e tratar uma variedade de condições de saúde. Acredita-se que a estimulação dessa área possa ativar vias nervosas associadas ao nervo vago, desencadeando uma série de respostas fisiológicas benéficas (YAKUNINA et al., 2017; DE MORAES et al., 2023). Já a estimulação em tragús tem sido realizada em vários estudos experimentais a fim de identificar a eficácia da ETANV nessa região e como pode influenciar na modulação de diversos sistemas, sugerindo que essa área específica da orelha pode desempenhar um papel na modulação das respostas fisiológicas mediadas pelo nervo vago (SILVA et al., 2019; CLANCY et al., 2014).

1.2.3 Tipos de estimulação do nervo vago

Diversas técnicas têm sido desenvolvidas para a modulação do nervo vago. Entre elas, destacam-se a estimulação vagal invasiva, a ETANV, além de outras intervenções autonômicas, como a denervação renal, o bloqueio do gânglio estrelado, a ablação do plexo ganglionar, a terapia de ativação dos barorreceptores, a estimulação da medula espinhal e a ablação do nervo esplâncnico maior direito (ANTONINO *et al.*, 2017) (Figura 5).

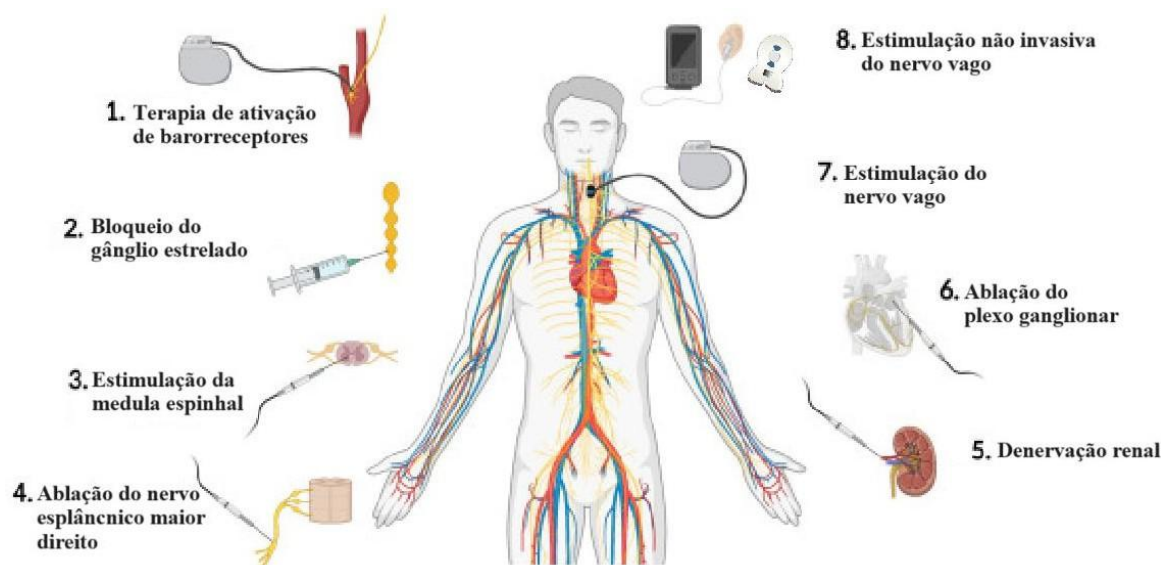


Figura 5: Terapias de neuromodulação autonômica em doenças cardiovasculares Adaptado e traduzido de (ZAFEIROPOULOS *et al.*, 2023).

Dentre as terapias de neuromodulação exploradas no tratamento de doenças cardiovasculares, a ENV se destaca como a mais amplamente estudada e com maior respaldo científico. A modalidade implantável apresenta perfil de segurança favorável e alta tolerabilidade clínica (BEEKWILDER; BEEMS, 2010). O procedimento envolve a implantação cirúrgica de um eletrodo ao redor do nervo vago esquerdo, na região cervical, conectado a um gerador de pulsos elétricos posicionado subcutaneamente, geralmente abaixo da clavícula. Esse sistema é programado para fornecer estímulos elétricos intermitentes que percorrem as fibras vagais até estruturas centrais, promovendo a modulação autonômica e efeitos benéficos sobre a regulação cardiovascular (YUAN; SILBERTEIN, 2016; YAP *et al.*, 2020).

Apesar de seus benefícios terapêuticos, a estimulação vagal por meio de dispositivo implantável, por se tratar de um procedimento invasivo, pode estar associada a complicações pós-operatórias. Entre as principais desvantagens estão o risco de lesões no nervo vago, infecções, rouquidão, dispneia, disfonia dor e alterações sensoriais (BEN-MENACHEM *et al.*, 2015; SPUCK *et al.*, 2010). Além disso, o sistema implantável possui vida útil limitada, exigindo substituição cirúrgica da bateria ao longo do tempo, o

que pode acarretar novos riscos, especialmente relacionados à conexão entre o eletrodo e o nervo (KKAUS *et al.*, 2013) (Figura 6).

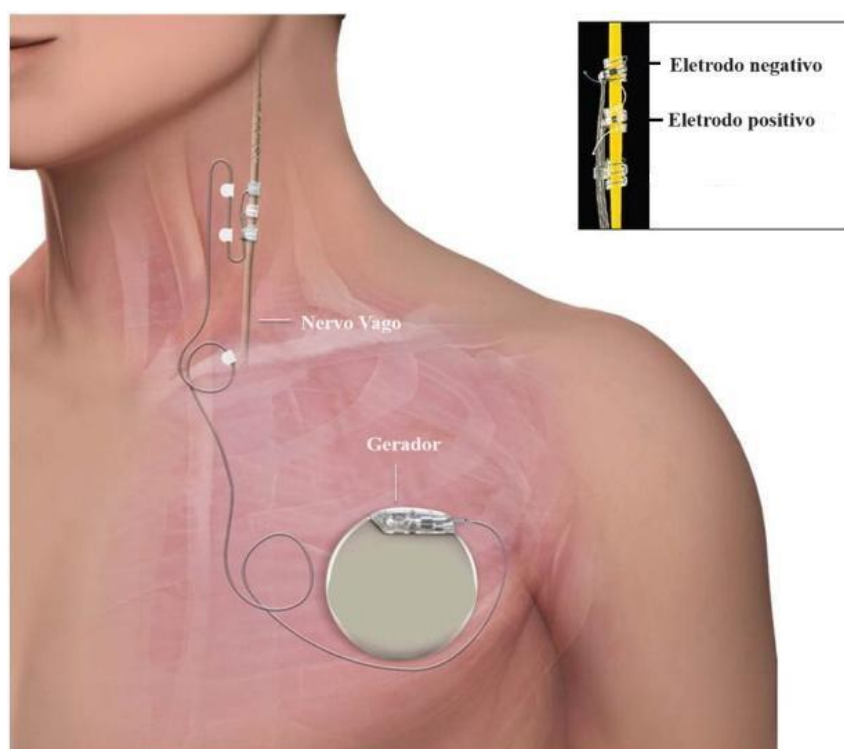


Figura 6: Aparelho de estimulação do nervo vago invasivo. Adaptado de (VERRIER *et al.*, 2016).

Com o objetivo de evitar complicações associadas ao implante cirúrgico de dispositivos, foram desenvolvidas duas modalidades de estimulação não invasiva do nervo vago: a ETANV e a estimulação transcutânea cervical (BEM- MENACHEM *et al.*, 2015) (Figura 7). Ambas demonstram eficácia comparável à estimulação invasiva (FARMER *et al.*, 2021; MURRAY *et al.*, 2016), com a vantagem adicional de apresentarem baixo risco de efeitos adversos (CAPONE *et al.*, 2015; DIETRICH *et al.*, 2008; VAN LEUSDEN, SELLARO E COLZATO, 2015), sendo os efeitos colaterais geralmente leves, como irritação local da pele (REDGRAVE *et al.*, 2018).

A ETANV é realizada por meio da aplicação de corrente elétrica em áreas específicas da orelha externa como a concha cimba, concha cava ou o tragus utilizando

eletrodos de superfície conectados a um gerador de estímulo (CLANCY *et al.*, 2014; PEUKER E FILLER, 2002). Já a estimulação transcutânea cervical consiste na aplicação de estímulos elétricos na região do pescoço, direcionados ao nervo vago cervical. Nesse método, os eletrodos são posicionados sobre a bainha carotídea, permitindo que o estímulo alcance o nervo e estruturas adjacentes (BAPTISTA *et al.*, 2020).

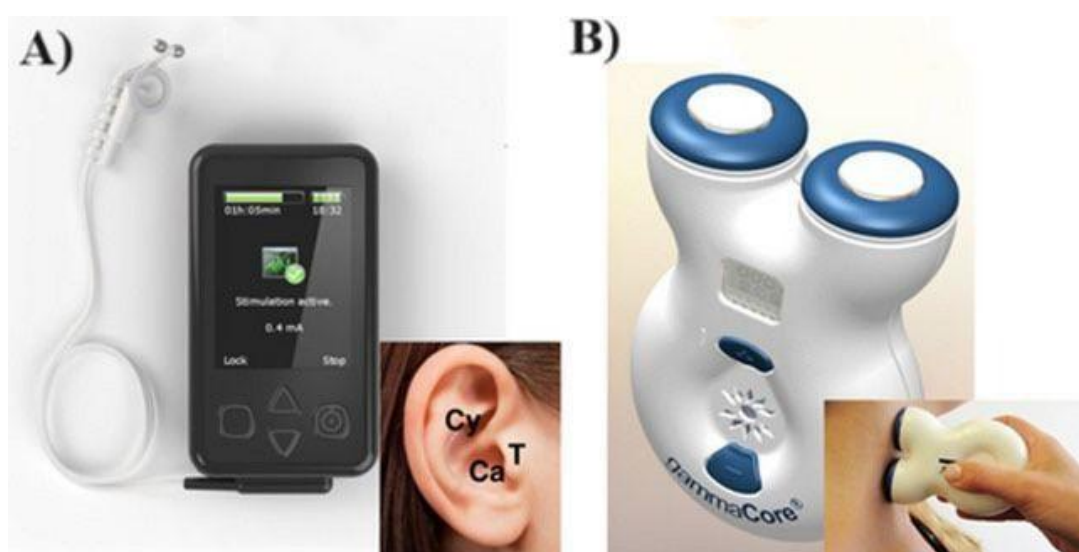


Figura 7: Aparelhos de estimulação não invasiva do nervo vago. A) Dispositivo de ETANV que estimula na orelha externa. O ramo auricular do NV inerva concha cimba (Cy), concha cava (Ca) e trágus (T). B) Dispositivo de ENV transcutânea cervical autoadministrado que estimula através do pescoço até o NV. Adaptado de (YUAN; SILBERSTEIN, 2016).

Diante da diversidade de abordagens para a modulação autonômica e dos avanços nos métodos de estimulação do nervo vago, especialmente da estimulação não invasiva, surge a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre seus efeitos terapêuticos em condições cardiovasculares, como a HA. A ETANV, por sua aplicabilidade segura, baixo custo e potencial modulador do sistema nervoso autônomo, representa uma alternativa promissora aos métodos tradicionais (CLANCY *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2019). Apesar dos achados promissores observados em distintos contextos clínicos, a eficácia da

ETANV no controle da pressão arterial permanece insuficientemente elucidada. Diante disso, tornam-se necessárias investigações adicionais que aprofundem a compreensão de seus efeitos hemodinâmicos e autonômicos, como a que se propõe neste estudo.

1.4 JUSTIFICATIVA

A HA consideravelmente amplia a probabilidade de desenvolver doenças cardíacas, cerebrais e renais, figurando entre as principais causas de óbito em escala global. Como resultado, um impacto econômico e de saúde pública substancial é observado, especialmente no Brasil. Diante desse panorama desafiador, cientistas e profissionais da saúde estão unindo forças na busca pela redução dessa problemática, por meio da aplicação de técnicas e recursos já consagrados, bem como pela exploração de novas abordagens de tratamento. Apesar da eficácia dos medicamentos no tratamento da hipertensão, pode ocorrer uma falta de resposta do organismo do paciente ao tratamento farmacológico, levando à resistência aos medicamentos, além disso, a aderência insuficiente aos medicamentos desempenha um papel crucial no insucesso do tratamento, com uma proporção considerável de pacientes enfrentando dificuldades para seguir as prescrições medicamentosas. Esses fatores, aliados à considerável porcentagem de pacientes com hipertensão resistente a fármacos, demandam abordagens distintas para aprimorar o tratamento medicamentoso.

Nesse contexto, torna-se imperativo aprimorar os métodos de tratamento, com o objetivo de reduzir a taxa de mortalidade e minimizar as possíveis sequelas, proporcionando assim uma qualidade de vida superior aos indivíduos hipertensos. Estudos têm destacado a escassez de pesquisa envolvendo seres humanos no contexto do tratamento da hipertensão arterial (CAPILUPI *et al.*, 2020; CARANDINA *et al.*, 2021).

Diversos estudos direcionados para a regulação da pressão arterial por meio do ENV foram publicados. Os resultados demonstraram efeitos promissores para redução na pressão arterial, acompanhada por uma melhora no balanço simpato vago, em comparação com o grupo controle. Embora haja poucos dados sobre o impacto direto da ETANV na pressão arterial de pessoas com hipertensão, a neuromodulação pode oferecer vantagens adicionais para esses pacientes, por ser uma medida preventiva neste grupo específico de pessoas, especialmente naqueles com uma predominância simpática basal mais elevada.

Uma das principais barreiras que dificultam a reprodução dos estudos existentes é a diversidade de protocolos de estimulação adotados, em termos do local de estimulação, de duração, frequência e intensidade. A implementação de padrões de estimulação padronizados e personalizados para cada paciente pode proporcionar vantagens substanciais no avanço de novas abordagens terapêuticas para pessoas com hipertensão.

Um estudo piloto conduzido por Souza *et al.* (2025) com indivíduos saudáveis e hipertensos avaliaram os efeitos agudos da estimulação vagal aplicada sobre trágus e concha cimba na pressão arterial e na modulação autonômica cardíaca. Os resultados indicaram que uma única sessão de estimulação, independentemente do local de aplicação, não foi suficiente para promover mudanças significativas nos parâmetros autonômicos e cardiovasculares. No entanto, o estudo foi realizado com uma mostra pequena, dessa forma estudos com uma amostra maior se faz necessária para confirmar estes achados.

1.5 HIPÓTESE

A ETANV realizada na concha cimba irá repercutir seu efeito positivamente na modulação autonômica cardíaca, uma vez que a concha cimba apresenta fibras aferentes de maior densidade dentro do ramo auricular do nervo vago aferente que se projetam para o núcleo do trato solitário do tronco cerebral, proporcionando assim um substrato fisiológico para eficácia da ETANV e, portanto, pode ser o local ideal comparado com o trágus.

2. OBJETIVO

Comparar o efeito agudo da ETANV na pressão arterial e variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos hipertensos, aplicada sobre dois locais diferentes da ramificação do nervo vago.

3. METODOLOGIA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico randomizado, cruzado (*crossover*), controlado e duplo-cego (analisador dos resultados e participante), conduzido com indivíduos adultos diagnosticados com hipertensão arterial. Os participantes foram submetidos a três tipos de intervenção: (1) ETANV aplicada no trágus esquerdo; (2) ETANV aplicada na concha cimba esquerda; e (3) intervenção controle com ETANV aplicada no lóbulo da orelha. O lóbulo da orelha é uma região sem inervação vagal, conforme descrito por (PEUKER; FILLER, 2002), e adotado em estudos anteriores como condição controle (FRANGOS; ELLRICH; KOMISARUK, 2015; VAN LEUSDEN; SELLARO; COLZATO, 2015; YAKUNINA; KIM; NAM, 2017). As intervenções foram realizadas com intervalo de uma semana entre si, a fim de evitar efeitos residuais ou somatórios.

3.2 Local do estudo

O estudo foi conduzido no Laboratório de Neuromodulação, Funcionalidade e Análise do Movimento Humano – LANFAM, do Programa de Mestrado e Doutorado em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho– Campus Vergueiro, localizado na Rua Vergueiro, 235/249 – 1º subsolo, Liberdade – São Paulo - SP.

3.3 Aspectos Éticos

Os participantes foram previamente informados sobre os procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**APÊNDICE I**), no qual autorizam a utilização de dados para fins de pesquisas, em concordância a resolução 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho, seguindo as diretrizes da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde para estudos envolvendo seres humanos (CAAE: 80780924.8.0000.5511) e foi devidamente registrado e aprovado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob o identificador REQ-6tfbjgg, disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6tfbjgg>.

3.4 Recrutamento e seleção dos participantes

Foram recrutados indivíduos adultos com diagnóstico clínico de hipertensão arterial, a partir da lista de espera das clínicas de fisioterapia da Universidade Nove de Julho e por meio de estratégias de divulgação em plataformas digitais, como Facebook, Instagram e WhatsApp no período de novembro de 2024 a fevereiro de 2025.

3.5 Critério de elegibilidade

Os critérios de inclusão compreenderam indivíduos adultos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de hipertensão arterial estágio I ou II, conforme as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão (BARROSO et al., 2021), com pressão arterial controlada mediante o uso de até três medicamentos anti-hipertensivos, sem histórico de doenças cardiovasculares, neuromusculares, endócrinas ou metabólicas.

Foram adotados como critérios de não inclusão: indivíduos que apresentassem escore inferior ao mínimo esperado no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (ANEXO I) ajustado para o nível de escolaridade (13 pontos para analfabetos, 18 para indivíduos com baixa/média escolaridade e 26 para alta escolaridade) (BERTOLUCCI et al., 1994); que apresentasse contraindicações ao uso da ETANV, como presença de implante coclear ou metais na região de aplicação; indivíduos com histórico de Acidente Vascular Cerebral isquêmico, doença coronariana, doença pulmonar obstrutiva ou restritiva crônica, ou doença arterial periférica; indivíduos que fizessem uso de beta bloqueadores e marca-passo cardíaco; e mulheres gestantes.

1.6 PROCEDIMENTOS

3.6.1. Intervenção - Estimulação elétrica transcutânea do nervo vago

A ETANV foi realizada por meio de um estimulador elétrico neuromuscular transcutâneo multifuncional (modelo DUALPEX 071, QUARK PRODUTOS MÉDICOS; registro ANVISA n ° 80079190022) (Figura 8A). Para a estimulação na região de trágus, utilizou-se um clipe contendo os eletrodos ânodo e cátodo fixados diretamente sobre o local (Figura 8B). Na estimulação da concha cimba, foram empregados dois eletrodos de silicone de 3 mm de diâmetro: o ânodo foi posicionado sobre a própria concha cimba e o cátodo no lóbulo da orelha (Figura 8C). Já para a

intervenção controle, a estimulação foi aplicada diretamente no lóbulo da orelha, utilizando um clipe contendo os polos ânodo e cátodo (Figura 8D). A estimulação foi realizada unilateral do lado esquerdo para as três condições.

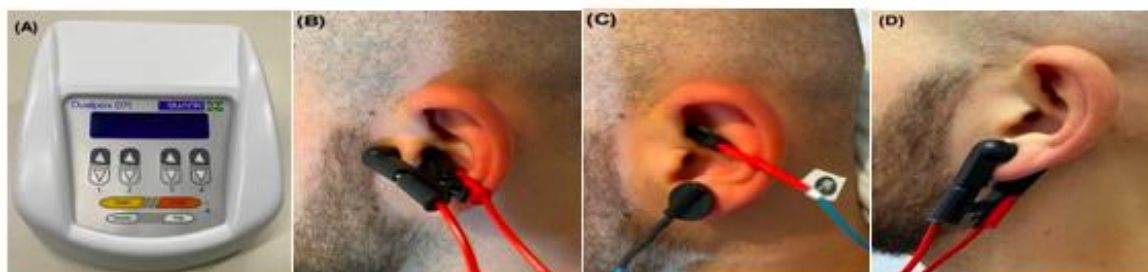


Figura 8: (A) Dispositivo Dualpex 071, Quark Produtos Médicos; (B) clipe auricular da ETANV ativa sobre trágus, (C) eletrodo ânodo sobre concha cimba, (D) clipe auricular sobre lóbulo da orelha. **Fonte:** Própria.

Para receber a estimulação o participante foi posicionado em decúbito dorsal sobre uma maca. A corrente utilizada foi sinusoidal com frequência de 30 Hz com largura de pulso de 500 μ s por um período de 30 minutos (DE MORAES et al., 2023). A intensidade foi mantida entre 0,5 e 12 mA, e ajustada com base na tolerância do participante de forma que não causasse dor ou contrações musculares, dentro do limiar sensorial (TREVIZOL et al., 2016). O participante deveria sentir apenas um formigamento. Se durante os 30 minutos o participante deixasse de sentir o estímulo, a corrente seria gradualmente aumentada até que o formigamento retornasse a ser sentido pelo participante.

3.7 DESFECHOS

3.7.1 Caracterização da amostra

Para a caracterização da amostra, foi aplicado um questionário aos participantes (**APÊNDICE II**), contendo perguntas relacionadas a dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos. As informações coletadas incluíram: nome, telefone para contato, data de nascimento, idade, estado civil, raça, gênero, grau de escolaridade, profissão, região de residência e renda familiar.

Também foram registrados dados antropométricos como peso, altura e índice de massa corporal (IMC), além de aspectos do estilo de vida, como prática de atividade física (tipo, frequência e duração diária), tabagismo (tempo de hábito e quantidade de maços por dia), consumo de bebidas alcoólicas (frequência semanal e tempo de uso), e histórico de doenças. Com relação à COVID-19, os participantes foram questionados sobre infecções prévias (quantidade, necessidade de internação, admissão em unidade de terapia intensiva e intubação), vacinação (tipo de vacina e número de doses recebidas) e uso de medicamentos (quais são utilizados e há quanto tempo).

Especificamente sobre a hipertensão, foi investigado o tempo de diagnóstico, uso de medicamentos controlados (nome, dosagem e duração do tratamento) e se há realização de outros tipos de tratamento para a condição. Adicionalmente, os participantes foram orientados a evitar o consumo de bebidas com cafeína por 12 horas antes da avaliação da VFC, bem como o uso de álcool, tabaco, outras drogas ilícitas e a prática de atividade física nas 24 horas que antecederam o exame.

3.7.2 Desfecho primário- Pressão arterial

A pressão arterial braquial foi mensurada por meio de um aparelho monitor (Geratherm Desktop AR, Geratherm medical AG, Alemanha). Para esta medida, os participantes permaneceram em posição supina, com o corpo reto e relaxado sobre a maca, os braços posicionados ao lado do corpo ligeiramente afastados, estendido e relaxados com a palma da mão voltada para cima. O manguito tinha o tamanho adequado para a circunferência do braço do participante, sendo posicionado no braço esquerdo.

Foram realizadas três medições consecutivas de PA (mmHg), com intervalos de um minuto entre elas, cujo valor final foi determinado pela média das duas últimas medidas, conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (BARROSO et al., 2021).

As medições da PA foram realizadas em três momentos: no estado basal (pré-intervenção), imediatamente após a estimulação por ETANV, e 15 minutos após o término da intervenção, com o participante permanecendo em repouso durante esse intervalo.



Figura 9: aparelho monitor (Geratherm desktop AR, Geratherm medical AG, Alemanha) ANVISA: 80200260018. **Fonte:** Autoria própria.

3.7.3 Desfecho secundário – Modulação autonômica cardíaca

Para esta avaliação os participantes foram mantidos na posição deitada em decúbito dorsal. A modulação autonômica cardíaca foi medida pela VFC por meio dos intervalos RR tanto no domínio da frequência quanto no domínio do tempo, seguindo as diretrizes da *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* (1996). Para a captação da frequência cardíaca foi utilizado um monitor cardíaco (V800, Polar Electro, Finlândia). Os intervalos RR foram exportados para o programa Kubios HRV (Versão 2.0, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Finlândia).

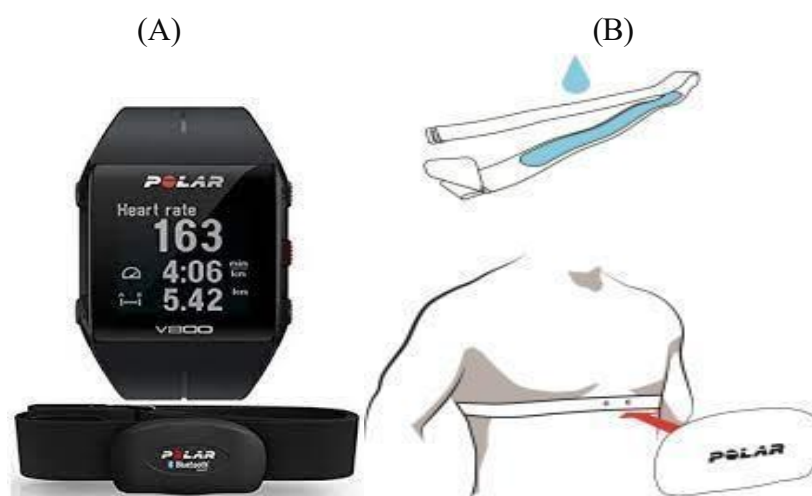


Figura 10: (A) Monitor de frequência cardíaca V800; (B) tira elástica do monitor de frequência cardíaca umedecida para captação dos batimentos cardíacos e seu posicionamento ao redor do peito. **Fonte:** Polar H10 manual do usuário.

Os registros foram analisados em seis momentos distintos: Momento basal – cinco minutos de sinal estacionário extraídos dos dez minutos iniciais em repouso; durante a estimulação com ETANV – três coletas de cinco minutos cada, correspondendo aos períodos iniciais (0–5 min), intermediários (15–20 min) e finais (25–30 min) da estimulação de 30 minutos; pós-estimulação – duas coletas de cinco minutos cada, sendo os cinco minutos iniciais (0–5 min) e os cinco minutos finais (10–15 min) do período de 15 minutos após o término da estimulação.

No domínio da frequência foram avaliadas as variáveis de Baixa frequência (BF), alta frequência (AF), ambas expressas em unidades normalizadas (n.u.), relação baixa frequência/ alta frequência (BF/AF) sendo adimensional (razão entre os dois componentes) e não lineares, desvio padrão instantâneo dos intervalos RR sucessivos (SD1), desvio padrão de longo prazo dos intervalos RR (SD2) e Sample Entropy (SampEn).

No domínio do tempo foram avaliadas as variáveis de desvio padrão dos intervalos NN (SDNN), raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre os intervalos NN (rMSSD), todos apresentando unidade de medidas em milissegundos (ms) e porcentagem dos intervalos NN que diferem entre si por mais de 50 milissegundos (pNN50) apresentando unidade de medida em porcentagem (%).

3.7.4 Frequência cardíaca e oximetria de pulso arterial

A frequência cardíaca (FC) e oximetria de pulso arterial foram avaliadas por meio de um aparelho portátil SENSE 10. Para esta medida, os participantes permaneceram em posição supina, com o corpo reto e relaxado sobre a maca, os braços posicionados ao lado do corpo ligeiramente afastados, estendido e relaxados com a palma da mão voltada para cima. Os dedos foram verificados para garantir que estivessem limpos e sem esmalte, a fim de evitar interferências na leitura do sensor. O sensor foi posicionado em um dos

dedos do participante, que foi orientado a permanecer imóvel durante a medição (JUBRAN, 2015).

O procedimento foi previamente explicado, com a recomendação para que os participantes evitassem movimentos durante as medições. Eventuais dúvidas foram esclarecidas antes ou após o procedimento. As medições da oximetria e FC foram realizadas em três momentos: no estado basal (pré-intervenção), imediatamente após a estimulação por ETANV, e 15 minutos após o término da intervenção, com o participante permanecendo em repouso durante esse intervalo.



Figura 11: Oxímetro de pulso arterial portátil SENSE 10. **Fonte:** Autoria própria.

3.7.5 Teste de função autonômica - Teste de preensão palmar

Para avaliar o sistema nervoso autônomo por meio da ativação simpática, foi utilizado o teste de preensão palmar bilateral, mensurado por meio de dinamometria manual (Jamar®), cuja unidade de medida foi o quilograma-força (Kgf). Para a realização do teste, os participantes foram posicionados sentados, com o tronco apoiado e estável, o membro superior a ser testado apoiado na cadeira, com o ombro em adução e em posição neutra para rotação, cotovelo fletido a 90°, antebraço em posição neutra e punho com leve extensão, de no máximo 30°, conforme recomendado pela Sociedade Americana de Terapia Ocupacional. Os participantes foram instruídos a pressionar a manopla do equipamento com força máxima, sendo registrada a força (Kgf) despendida. A avaliação foi realizada antes e após a intervenção com a ETANV, sendo feitas três repetições

consecutivas do teste, cuja média foi considerada como resultado (MATHIOWETZ et al., 1985).



Figura12: Aparelho dinamômetro hidráulico (SH5001 Saehan corporations). **Fonte:** Autoria própria.

No presente estudo, a força de preensão manual (FPM) não foi utilizada como medida de desempenho motor, mas sim como um estímulo isométrico padronizado para induzir a ativação do sistema nervoso simpático de forma controlada e reproduzível. A contração voluntária de curta duração exigida pelo teste de preensão é reconhecida por desencadear uma resposta autonômica reflexa, caracterizada por aumento da atividade simpática, elevação da pressão arterial, da frequência cardíaca e da resistência vascular periférica (FISHER; YOUNG; FADEL, 2015; KAMYA *et al.*, 2000). Essa ativação ocorre por meio da estimulação de aferências musculares tipo III e IV, que projetam para centros autonômicos centrais, como o núcleo do trato solitário e o hipotálamo, modulando o tônus simpático e cardiovascular. Portanto, a FPM foi utilizada com o propósito específico de provocar uma resposta simpática mensurável, permitindo avaliar se diferentes locais de ETANV seriam capazes de modular essa resposta. A análise estatística incluiu o teste de Friedman para comparação entre as condições experimentais, seguido de testes de Wilcoxon pareados com correção de Bonferroni. Assim, a FPM funcionou como ferramenta fisiológica para investigar a interação entre estimulação vagal auricular e reatividade autonômica simpática.

3.8.1 Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho amostral foi realizado a priori por meio do software G*Power (versão 3.1.9.7), utilizando o teste ANOVA para medidas repetidas com fator intra-sujeitos. Esse delineamento foi adotado considerando que todos os participantes (grupo único composto por indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial) seriam submetidos à estimulação ETANV ativa aplicada em três diferentes locais da orelha esquerda: concha cimba, trágus e lóbulo.

Para o cálculo, foi considerado um tamanho de efeito médio ($f = 0,25$), uma correlação estimada entre as medidas repetidas de 0,5, e correção de esfericidade (ϵ) igual a 1. Foi adotado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e um poder estatístico de 80% ($1-\beta = 0,80$), o que resultou em um tamanho amostral total de 84 participantes. O desfecho principal utilizado para o cálculo foi a VFC, avaliada pela área sob a curva (AUC) durante os períodos de estimulação ativa e fase de relaxamento, com o objetivo de detectar possíveis diferenças autonômicas entre os diferentes locais de aplicação da ETANV.

3.8.2 Análise dos dados

Os resultados foram apresentados em média e desvio padrão para os dados paramétricos e mediana e intervalo interquartil para os dados não paramétricos.

Os dados foram analisados no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 22.0 para Windows). As variáveis de PAS, PAD e de VFC, incluindo AFun, BFun, BF/AF, SDNN, RMSSD, pNN50, SD1, SD2 e SampEn, foram analisadas por meio do teste de Friedman, apropriado para comparações não paramétricas entre múltiplas condições em medidas repetidas. Quando identificadas diferenças significativas, foi realizada análise post hoc com o teste de Wilcoxon para amostras pareadas, com correção de Bonferroni para múltiplas comparações. Foi adotado nível de significância de $p < 0,05$.

3.9 Randomização e cegamento

Os participantes foram randomizados por meio do site *Research Randomizer* (www.randomizer.org) para as intervenções: I1 (ETANV sobre trágus esquerdo), I2 (ETANV sobre a concha cimba esquerda) e I3 (ETANV sham aplicado sobre o lóbulo da orelha esquerda). Os conjuntos de números foram sorteados de forma aleatória para que cada intervenção não repetisse a estimulação anterior nas sessões seguintes.

A análise dos dados foi realizada por um avaliador cego à distribuição dos grupos, o que garantiu imparcialidade na interpretação dos resultados. Os participantes também foram cegos quanto ao objetivo comparativo do estudo e não foram informados previamente sobre as diferenças entre os locais de aplicação da estimulação (trágus, concha cimba ou lóbulo), a fim de minimizar possíveis influências subjetivas ou expectativas individuais sobre os desfechos avaliados.

4. RESULTADOS

Foram recrutados 100 indivíduos, 6 indivíduos se recusaram a participar, sendo avaliados para elegibilidade 94. Destes 94 voluntários, sete foram excluídos por apresentarem Diabetes, dois por apresentarem Acidente Vascular Encefálico e um por utilizar marca-passo, restando 84 participantes para avaliação e randomização para o estudo, conforme fluxograma do estudo (APÊNDICE III). As características demográficas dos participantes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos participantes hipertensos (N=84).

Características	Hipertensos N=84
Idade (anos), média (DP)	49 (13)
Gênero (F/M)	55/29
Peso (kg), média (DP)	71.5 (10.4)
Altura (m), média (DP)	168.6 (9.8)
IMC (Kg/m ²), média (DP)	25.3 (3.7)

FC (bpm), média (DP)	77,6 (2.3)
PAS (mmHg), média (DP)	146.1 (1.6)
PAD (mmHg), média (DP)	88 (2.5)
SpO2 (%), média (DP)	96 (0)
BF (nu), média (DP)	75.1 (11.9)
AF (nu), média (DP)	24.9 (11.9)
BF/AF, média (DP)	4 (2.6)
MEEM, média (DP)	28 (1)
Tabagismo, n (%)	13 (15.4)
Etilista, n (%)	20 (23.8)
Tempo de diagnóstico, média (DP)	7 (5.6)
Não souberam responder, n (%)	2 (2.38)
Medicamentos, n (%)	
Losartana	14 (16.6)
Hidrocloritiazida	27 (28.5)
Captopril	20 (23.8)
Hidralazina	16 (19)
Enalapril	10 (11,9)
Espinolactona	2 (2.38)
Clonidina	3 (3.5)
Furosemida	3 (3.5)
Valsartana	6 (7.1)
Olmesartana	3 (3.5)

Telmisartana	3 (3.5)
Lisinopril	1 (1.1)
Eprosartana	1 (1.1)

Legenda: Valores apresentados em frequência absoluta, média e desvio padrão (DP). F (Feminino), M (Masculino), kg (quilograma), m (metros), IMC (Índice de massa corporal), FC (Frequência cardíaca), bpm (batimento por minuto), PAS (Pressão arterial sistólica), PAD (Pressão arterial diastólica), mmHg (milímetro por mercúrio), SpO2 (saturação do oxigênio), MEEM (Mini- Exame do Estado Mental), BF (baixa frequência), AF (alta frequência), BF/AF (razão baixa frequência e alta frequência).

A amostra analisada foi composta predominantemente por mulheres adultas de meia-idade, com sobrepeso leve e diagnóstico de hipertensão arterial há, em média, sete anos. Observou-se um padrão de pressão arterial compatível com hipertensão estágio 1 e valores de variabilidade da frequência cardíaca que indicam predominância simpática e redução da atividade parassimpática. A função cognitiva mostrou-se preservada, e observou-se presença de fatores de risco cardiovasculares, como tabagismo e consumo de álcool em parte dos participantes. O uso de medicamentos anti-hipertensivos foi variado, com destaque para a prescrição de diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina.

4.1. Desfecho primário – Pressão arterial (PA)

O efeito da estimulação do nervo vago em diferentes locais da orelha (concha cimba, trágus e lóbulo) na pressão arterial, estão apresentados na Figura 13.

Os dados estão apresentados por meio dos resultados dos deltas (Δ) (variações entre o momento pré e pós-intervenção) dos parâmetros de PAS e PAD.

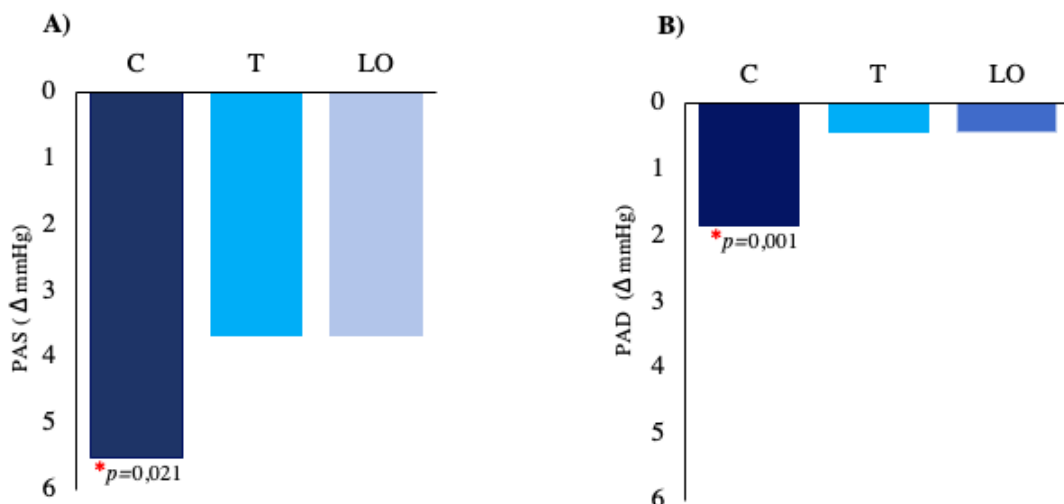


Figura 13: C- Concha cimba; T- Trágus; LO- Lóbulo da orelha. Resultados das variações (Δ) entre os momentos pré e pós estimulação da PAS (A) e PAD em milímetros de mercúrio (mmHg) (B). Teste de Friedman $p < 0.05$.

Observa-se na Figura 13A que o valor da mediana da PAS obtida pelo delta da diferença entre os momentos pré e pós estimulação foi de 1,83 para a concha cimba, 0,42 para o trágus e 0,42 para o lóbulo da orelha. O teste de Friedman indicou diferença estatisticamente significativa entre os locais de estimulação ($\chi^2 = 7,714$; $p = 0,021$). A análise post hoc, realizada por meio do teste de Wilcoxon demonstrou que a estimulação na concha cimba diferiu significativamente da realizada no trágus ($Z = -2,629$; $p = 0,009$) e no lóbulo da orelha ($Z = -2,629$; $p = 0,009$). Não foram observadas diferenças significativas entre os deltas obtidos no trágus e lóbulo ($Z = 0,000$; $p = 1,000$).

Observa-se na Figura 13B que o valor da mediana da PAD, obtida a partir do delta entre os momentos pré e pós-estimulação, foi de 5,50 para a estimulação na concha cimba, 3,67 para o trágus e 3,67 para o lóbulo da orelha. O teste de Friedman revelou diferença estatisticamente significativa entre os locais de estimulação ($\chi^2 = 14,049$; $p < 0,001$). A análise post hoc, realizada por meio do teste de Wilcoxon para amostras pareadas, indicou que a estimulação na concha cimba diferiu significativamente da realizada no trágus ($Z = -3,567$; $p < 0,001$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre

os deltas obtidos no trágus e no lóbulo ($Z = 0,000$; $p = 1,000$). Foi aplicada a correção de Bonferroni, ajustando o nível de significância para $p < 0,05$.

Os participantes apresentaram valores semelhantes, sem diferença significativa ($p > 0,05$) no momento pré intervenção das três condições de intervenção (estimulação em trágus, cimba e lóbulo da orelha).

4.2 Desfechos secundários

4.2.1 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

O efeito da ENV na VFC sobre concha cimba, trágus e lóbulo da orelha estão apresentados na tabela 2. Os dados estão apresentados por meio dos Δ (variações entre o momento pré e pós-intervenção) dos parâmetros da VFC.

Tabela 2: Resultados dos principais índices da variabilidade da frequência cardíaca dos indivíduos hipertensos, obtidos dos deltas correspondentes às variações entre os momentos pré e pós-estimulação, comparando as estimulações sobre concha cimba, trágus e lóbulo da orelha (N=84).

	Δ	χ^2	p
BFnu, mediana			
Concha Cimba	0,25 (-4.0-3.3)	0,167	.920
Trágus	-0.44 (-5.5-3.9)		
Lóbulo da orelha	-1.19 (-4.3-3.0)		
AFnu, mediana			
Concha cimba	-0.25 (-3.3-4.0)	0.071	.965
Trágus	0.36 (-3.9-5.5)		
Lóbulo da orelha	1.06 (-3.1-4.3)		
Razão BF/AF, mediana			
Concha cimba	0.01 (-1.0-0.8)	0.000	1.00
Trágus	-0,08 (-1.0-0,7)		
Lóbulo da orelha	-0.24 (-0.9-0,7)		
SDNN, mediana			
Concha cimba	1.65 (-2.4-6.05)	0.929	.629
Trágus	0.27 (-2.03-4.0)		
Lóbulo da orelha	2.57 (-2.13-4.8)		
RMMSD, mediana			
Concha cimba	0.90 (-1.15-3.92)	0.452	.798
Trágus	0.32 (-1.5 - 3.3)		
Lóbulo da orelha	0.37 (-1.25-3.0)		
PNN50, mediana			
Concha cimba	0,53 (-0,43-1.6)	0.167	.920
Trágus	0.15 (-0.67-2.2)		
Lóbulo da orelha	0.25 (-0,71-1.8)		
SD1, mediana			
Concha cimba	0,67 (-0,8-2.7)	1.952	.377
Trágus	0.27 (-0.9-2.1)		
Lóbulo da orelha	0.27 (-0.9-2.1)		
SD2, mediana			
Concha cimba	2.30 (-3.0-8.8)	1.524	.467
Trágus	2.05 (-2.8-6.6)		
Lóbulo da orelha	2.05 (-2.8-6.6)		

SAMPEN, mediana

Concha cimba	-0.01 (-0.1-0.0)	0.095	.953
Trágus	-0.02 (-0.1-0.0)		
Lóbulo da orelha	-0.02 (-0.1-0.0)		

Legenda: (Δ) Delta, χ^2 (qui-quadrado), SDDN (desvio padrão de intervalos RR), RMSSD (raiz quadrada média das diferenças sucessivas), PNN50 (Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50m), BF (baixa frequência), AF (alta frequência), (BF/AF) relação de banda de baixa frequência e alta frequência, (SD1) desvio padrão perpendicular a linha de identidade 1, (SD2) desvio padrão ao longo da linha de identidade, (SampEn) Sample Entropy. Valores expressos em mediana e intervalo interquartil (*percentis 25-75*); o teste utilizado foi o teste de Friedman $p < 0,05$.

Observa-se na Tabela 2 que não houve diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) das variáveis de VFC (BFnu, AFnu, razão BF/AF, SDNN, RMSSD, PNN50, SD1, SD2 e SAMPEN) após uma sessão de ETANV entre os momentos avaliados (basal e pós-estimulação) nos diferentes locais de estimulação. Os participantes apresentaram valores semelhantes, sem diferença significativa ($P > 0,05$) no momento pré intervenção das três condições de intervenção (estimulação em trágus, cimba e lóbulo da orelha), demonstrando perfil autonômico semelhantes nas três condições.

4.2.2 Frequência cardíaca, oximetria de pulso arterial e teste de função autonômica

Os efeitos da estimulação do nervo vago sobre a FC, saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e força de preensão palmar (direita e esquerda) quando aplicada sobre a concha cimba, trágus e lóbulo da orelha, estão apresentados na tabela 3, por meio dos Δ (variações entre o momento pré e pós-intervenção).

Tabela 3: Resultados da frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio e teste de função autonômica nos indivíduos hipertensos, obtidos dos Δ (correspondentes às variações entre os momentos pré e pós-estimulação), comparando os diferentes locais de aplicação da estimulação: concha cimba, trágus e lóbulo da orelha (N=84).

Variáveis	Δ	χ ²	p
Frequência cardíaca, bpm			
Concha cimba	0.83 (-2.1-4.1)	18.667	.001*
Trágus	-1.17 (-4.0-2.0)		
Lóbulo da orelha	-1.17 (-4.0-2.0)		
Saturação de oxigênio, SpO2 (%)			
Concha cimba	- 0.00 (0-0)	0.432	.806
Trágus	- 0.00 (0-0)		
Lóbulo da orelha	- 0.00 (0-0)		
Teste de função autonômica			
Preensão palmar direita pós estimulação (Kg/f)			
Concha cimba	0.00 (-0.5-0.5)	2.051	.359
Trágus	-0.17 (-0.5-0.5)		
Lóbulo da orelha	-0.17 (-0.5-0.5)		
Preensão palmar esquerda pós estimulação (Kg/f)			
Concha cimba	-0.00 (-0.4-0.5)	10.811	.004*
Trágus	-.0.17 (-0.6-0.3)		
Lóbulo da orelha	-0.17 (-0.6-0.3)		

Legenda: χ² (qui-quadrado). Valores apresentados em mediana e intervalo interquartil (percentis 25%–75%). O teste de Friedman foi utilizado para comparações entre os momentos, e a análise post hoc foi conduzida por meio do teste de Wilcoxon com correção de Bonferroni (nível de significância ajustado para p < 0,05).

Observou-se diferença estatisticamente significativa na variação da frequência cardíaca ($\chi^2 = 18,667$; $p < 0,001$). A análise post hoc, conduzida por meio do teste de Wilcoxon, demonstrou que a estimulação na concha cimba apresentou diferenças significativas quando comparada com a estimulação realizada no trágus ($Z = -3,867$; $p < 0,001$) e no lóbulo da orelha ($Z = -3,867$; $p < 0,001$). A correção de Bonferroni foi aplicada, ajustando o nível de significância para $p < 0,05$. Não houve diferença significativa na saturação periférica de oxigênio ($\chi^2 = 0,432$; $p = 0,806$).

Observa-se diferença estatisticamente significativa da força de preensão palmar esquerda ($\chi^2 = 10,811$; $p = 0,004$). No entanto, as comparações pareadas não revelaram diferenças significativas entre as condições: concha cimba $\times$ trágus ($Z = -0,747$; $p = 0,455$), concha cimba $\times$ lóbulo ($Z = -0,747$; $p = 0,455$) e trágus $\times$ lóbulo ($Z = 0,000$; $p = 1,000$). Isso sugere que, embora o teste global aponte para uma possível diferença entre os momentos, as comparações individuais não atingiram significância após o ajuste de Bonferroni, o que pode ser atribuído à magnitude reduzida das diferenças ou ao efeito conservador da correção aplicada. Não houve diferença significativa na força de preensão palmar direita ($\chi^2 = 2,051$; $p = 0,359$) nem na saturação periférica de oxigênio ($\chi^2 = 0,432$; $p = 0,806$).

No momento pré-intervenção, os participantes apresentaram valores semelhantes entre as três condições de estimulação (trágus, concha cimba e lóbulo da orelha) para todas as variáveis analisadas, sem diferenças estatisticamente significativas ($P > 0,05$). Os dados basais completos encontram-se na Tabela S2, disponível no material suplementar (**Apêndice IV**) desta dissertação.

5. Discussão

Este estudo teve como objetivo comparar o efeito agudo da ETANV na PA e VFC aplicada sobre trágus e concha cimba de indivíduos hipertensos. Os resultados deste estudo demonstraram que a concha cimba é uma área potencialmente melhor para reduzir a pressão arterial, comparada com trágus e lóbulo da orelha, no entanto, não foram observados efeitos agudos significativos na variabilidade da frequência cardíaca em nenhum dos locais estimulados.

Condição basal

Nossos resultados evidenciaram que os participantes hipertensos mostraram níveis elevados de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), caracterizando hipertensão arterial estágio 1, refletindo a disfunção hemodinâmica persistente que caracteriza a hipertensão arterial sistêmica. Em termos da atividade autonômica, os índices de VFC em pacientes hipertensos evidenciaram um predomínio da ação simpática, refletida pelo aumento da componente BFnu e pela diminuição da componente AFnu, o que resultou em uma relação BF/AF mais elevada. As medidas de VFC como SDNN, RMSSD, PNN50, SD1, SD2 e SAMPEN apresentaram valores inferiores nesses indivíduos, indicando uma capacidade reduzida do sistema cardiovascular para se ajustar ao estresse e uma reserva autonômica comprometida. Esses achados corroboram o estudo de Bo He *et al.* (2024), que descrevem uma redução da atividade parassimpática e um aumento da disfunção na modulação autonômica em hipertensos, fatores frequentemente relacionados ao pior controle cardiovascular e ao maior risco de eventos adversos.

Efeitos da ETANV na PA

Nos indivíduos hipertensos, a estimulação na concha cimba promoveu redução significativa da PAS e PAD, efeito não observado na estimulação do trágus ou do lóbulo da orelha. Essa resposta mais expressiva na concha cimba pode estar relacionada à sua densa inervação pelo ramo auricular do nervo vago (PEUKER; FILLER, 2002), que favorece a ativação direta de centros autonômicos envolvidos no controle cardiovascular

(BADRAN et al., 2018). Evidências de neuroimagem funcional (FRANGOS *et al.*, 2015) mostram que a estimulação dessa região ativa o núcleo do trato solitário (NTS) e outras estruturas centrais relacionadas à regulação cardiovascular, resultando em aumento do tônus parassimpático e inibição da atividade simpática.

Já o trágus, por apresentar menor densidade de fibras aferentes vagais, pode ter capacidade limitada de ativar essas vias autonômicas centrais, o que explicaria a ausência de efeitos significativos na PA. Por sua vez, o lóbulo da orelha, desprovido de inervação vagal, foi utilizado como controle, não apresentando alterações nos parâmetros avaliados, como descrito em outros estudos (BADRAN et al., 2018; FRANGOS; ELLRICH; KOMISARUK, 2015). Esses resultados sugerem que a localização anatômica e o grau de inervação vagal são determinantes para a eficácia da ETANV no controle hemodinâmico, posicionando a concha cimba como o alvo mais promissor para intervenções não invasivas em indivíduos com hipertensão arterial.

ETANV na variabilidade da frequência cardíaca (VFC), frequência cardíaca (FC) e saturação periférica de oxigênio (SpO₂)

As demais variáveis avaliadas como a VFC, saturação de oxigênio e frequência cardíaca não foram diferentes entre as condições de estimulação. A ETANV aplicada de forma aguda na concha cimba não promoveu alterações significativas na modulação autonômica em indivíduos hipertensos. Índices globais de variabilidade da frequência cardíaca (SDNN, SD2) e parâmetros sensíveis ao tônus parassimpático de curto prazo (RMSSD, pNN50, SD1, AF, SampEn) permaneceram estáveis durante e após a intervenção. A razão BF/AF, assim como os componentes normalizados BFnu e AFnu, também não se modificaram, indicando manutenção do balanço autonômico.

Esses achados sugerem que, nas condições agudas testadas, a ETANV não foi suficiente para desencadear uma resposta autonômica funcional imediata. É possível que, em indivíduos com hipertensão, sejam necessárias sessões mais longas ou repetidas para induzir efeitos significativos sobre a VFC, hipótese sustentada por Staley et al. (2020), que observaram ausência de efeitos sobre a PA e VFC sustentados com curta exposição,

e por Moraes et al. (2023), que encontraram melhoras expressivas na PA e nos índices de VFC , após uma sessão de estimulação semanal por oito semanas.

Vale ressaltar que, em nosso estudo, todos os 84 participantes utilizavam medicamentos anti-hipertensivos com menor impacto sobre o sistema simpático como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), como por exemplo (Ramipril), permitindo que o nervo vago mantivesse capacidade moduladora residual. Isso corrobora a hipótese de ação sobre o nível remanescente da atividade autonômica, mesmo na ausência de alterações hemodinâmicas evidentes, como pressão arterial estável. Estudos anteriores demonstram que, enquanto o Metoprolol aumenta a atividade vagal, o Ramipril não afeta o controle vagal cardíaco (VESALAINEN et al., 1998).

Os resultados de FC sobre a concha cimba apresentou um discreto aumento de valores, contrariamente à expectativa de resposta vagotônica clássica. Essa dissociação entre modulação autonômica e controle cronotrópico pode indicar predominância de efeitos reflexos vasodilatadores mediados pelo nervo vago, sem ativação parassimpática suficiente para reduzir FC. Diferenças anatômicas individuais na distribuição das fibras vagais e a frequência cardíaca basal normal da amostra podem ter limitado a observação de reduções adicionais. Estudos como os de Burger et al. (2020) e Yakunina, Kim e Nam (2017) indicam que a estimulação dessa região pode modular o eixo autonômico central, mas nem sempre com efeitos uniformes sobre parâmetros cardiorregulatórios. Por outro lado, a estimulação sobre trágus resultou em redução significativa da FC, sugerindo aumento do tônus parassimpático. No entanto, essa redução não foi acompanhada de queda na PA, possivelmente devido a mecanismos compensatórios hemodinâmicos, como ajustes no tônus vascular periférico e reflexos barorreceptores. Além disso, a duração e intensidade da estimulação podem não ter sido suficientes para induzir vasodilatação significativa em indivíduos hipertensos, cuja rigidez arterial e hiperatividade simpática limitam a resposta hipotensora (DE MORAES *et al.*, 2023; STALEY et al., 2020). Esses achados corroboram Clancy et al. (2014) e Badran et al. (2018), que também reportaram reduções na frequência cardíaca com estimulação no trágus.

Em relação aos valores de SpO₂, não foram verificadas alterações significativas pré ou após a estimulação. Esse resultado era esperado, visto que a SpO₂ é um parâmetro

fisiologicamente estável em repouso e pouco responsivo a intervenções autonômicas agudas, sendo mais dependente de mecanismos respiratórios e trocas gasosas alveolares. A ausência de alterações também é compatível com achados de Badran *et al.* (2018) e Clancy *et al.* (2014), que não identificaram impacto relevante da ETANV sobre a SpO₂. Esse comportamento sobre trágus repete o padrão observado na concha cimba, reforçando a estabilidade autonômica e a baixa responsividade imediata da SpO₂ a intervenções autonômicas agudas em repouso. Tal característica pode estar relacionada à menor densidade de terminações vagais no trágus em comparação à concha cimba (FRANGOS *et al.*, 2015; PEUKER; FILLER, 2002). Assim, a saturação de oxigênio permaneceu estável durante e após a estimulação em ambas as regiões, em concordância com achados prévios que não identificaram impacto relevante da ETANV sobre esse parâmetro (Clancy *et al.*, 2014; Badran *et al.*, 2018).

ETANV no Teste de função autonômica

Os resultados demonstraram um aumento significativo da força de preensão palmar esquerda após a estimulação na concha cimba, quando comparado ao pré-intervenção, sugerindo uma modulação funcional do sistema autonômico. Embora os testes post hoc não tenham identificado diferenças estatisticamente significativas entre os locais de estimulação, o efeito observado especificamente no lado esquerdo após a estimulação na concha cimba pode refletir um aumento na ativação simpática reflexa. A força de preensão, neste contexto, foi utilizada como um estímulo isométrico capaz de recrutar vias autonômicas. Aumentos na sua magnitude podem ser interpretados como sinal indireto de maior recrutamento simpático, uma vez que o sistema nervoso simpático participa ativamente na regulação do tônus muscular, do estado de alerta e da prontidão motora (CRAIG, 2005; FISHER; YOUNG; FADEL, 2009; WITTLING *et al.*, 1998). A ausência de efeitos no lado direito e nos demais locais de estimulação reforça a hipótese de uma lateralização funcional e de um efeito específico da concha cimba sobre a modulação autonômica central. Portanto, a mudança na força observada sugere que a ETANV aplicada à concha cimba pode ter facilitado uma resposta simpática central mais pronunciada, refletida funcionalmente pelo aumento da força no membro contralateral.

Limitações e pontos fortes

O presente estudo apresenta diversos pontos fortes que reforçam a confiabilidade e a relevância de seus achados. O delineamento clínico randomizado, crossover e duplo-cego minimizou vieses e garantiu maior rigor metodológico, permitindo que cada participante atuasse como seu próprio controle, reduzindo a influência de variabilidade individual. A padronização do ambiente, do tempo de repouso e dos procedimentos de estimulação, bem como o uso de desfechos objetivos obtidos por equipamentos calibrados, aumentou a precisão das medidas. Além disso, o estudo aborda uma temática inovadora e pouco explorada em indivíduos hipertensos, com potencial aplicação clínica, sem relato de eventos adversos relevantes, reforçando a segurança da intervenção.

Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas. O enfoque exclusivo nos efeitos agudos impede conclusões sobre a eficácia em médio e longo prazo, não sendo possível avaliar adaptações fisiológicas decorrentes de estímulos repetidos. Ainda que tenham sido adotados procedimentos padronizados, fatores não controlados, como hábitos alimentares, padrões de sono, estado emocional e uso de medicações, podem ter influenciado as respostas observadas. Além disso, a ausência de monitoramento prolongado após a intervenção limita a determinação da magnitude e da duração dos efeitos fisiológicos induzidos.

6. Conclusão

O presente estudo demonstrou que a concha cimba pode ser uma área mais eficiente para promover efeitos sobre a pressão arterial, ainda que não tenha sido evidenciado efeitos agudos sobre a variabilidade da frequência cardíaca. Demonstra-se também a importância de que protocolos mais prolongados ou personalizados podem ser necessários para alcançar uma modulação autonômica duradoura. Futuros estudos devem investigar a duração e a intensidade da estimulação, bem como as respostas ao longo do tempo, para explorar o potencial terapêutico da ETANV em diferentes contextos clínicos.

7. Referências

- ANTONINO, Diego *et al.* Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. **Brain Stimulation**, v. 10, n. 5, p. 875–881, set. 2017.
- AUBERT, A. E.; SEPS, B.; BECKERS, F. Heart rate variability in athletes. *Sports Medicine*, v. 33, n. 12, p. 889–919, 2003.
- BADRAN, Bashar W. *et al.* Tragus or cymba conchae? Investigating the anatomical foundation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS). **Brain Stimulation**, v. 11, n. 4, p. 947–948, jul. 2018.
- BARADARAN, A.; NASRI, H.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. Oxidative stress and hypertension: possibility of hypertension therapy with antioxidants. *Journal of Research in Medical Sciences*, v. 19, p. 358–367, 2014.
- BARROSO, Weimar Kunz Sebba *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021a.
- BARROSO, Weimar Kunz Sebba *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021b.
- BARROSO, Weimar Kunz Sebba *et al.* Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516–658, 3 mar. 2021c.
- BEEVERS, G. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. **BMJ**, v. 322, n. 7291, p. 912–916, 14 abr. 2001.
- BENTO, Luis; FONSECA-PINTO, Rui; PÓVOA, Pedro. Autonomic nervous system monitoring in intensive care as a prognostic tool. Systematic review. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 29, n. 4, 2017.
- BERTOLUCCI, Paulo H. F. *et al.* O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 01–07, mar. 1994.
- BRETHERTON, Beatrice *et al.* Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation in individuals aged 55 years or above: potential benefits of daily stimulation. **Aging**, v. 11, n. 14, p. 4836–4857, 30 jul. 2019.
- BURGER, Andreas Michael *et al.* Moving beyond belief: A narrative review of potential biomarkers for transcutaneous vagus nerve stimulation. **Psychophysiology**, v. 57, n. 6, 23 jun. 2020.
- CATAI, A. M. *et al.* Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 6, p. 741–752, jun. 2002.

CHEN, Mingxian *et al.* The right side or left side of noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation: Based on conventional wisdom or scientific evidence? **International Journal of Cardiology**, v. 187, p. 44–45, maio 2015.

CLANCY, Jennifer A. *et al.* Non-invasive Vagus Nerve Stimulation in Healthy Humans Reduces Sympathetic Nerve Activity. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 6, p. 871–877, nov. 2014a.

CLANCY, Jennifer A. *et al.* Non-invasive Vagus Nerve Stimulation in Healthy Humans Reduces Sympathetic Nerve Activity. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 6, p. 871–877, nov. 2014b.

CRAIG, A. D. (Bud). Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? **Trends in Cognitive Sciences**, v. 9, n. 12, p. 566–571, dez. 2005.

CRISTIANO MOSTARDA¹, Rogério Wichi², Iris Callado Sanches², Bruno Rodrigues¹, Kátia De Angelis², Maria Cláudia Irigoyen¹. Hypertension and autonomic modulation in olders: role of exercise training. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. vol.16(1):55-60, 2009.

DE JONCKHEERE, J. *et al.* Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: Interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *In*: IEEE, ago. 2012.

DE MORAES, Tercio Lemos *et al.* Brief periods of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improve autonomic balance and alter circulating monocytes and endothelial cells in patients with metabolic syndrome: a pilot study. **Bioelectronic Medicine**, v. 9, n. 1, p. 7, 31 mar. 2023.

DEL BEN, M.; ANGELICO, F. Sodium, potassium, body mass, alcohol and blood pressure: the INTERSALT Study. The INTERSALT Co-operative Research Group. **JOURNAL OF HYPERTENSION SUPPLEMENT**, v. v. 6, n. 4, p. 584–586, 1988.

DIETRICH, Stefan *et al.* A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI / Funktionelle Magnetresonanztomographie zeigt Aktivierungen des Hirnstamms und weiterer zerebraler Strukturen unter transkutaner Vagusnervstimulation. **Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering**, v. 53, n. 3, p. 104–111, 1 jan. 2008.

FENG, Wenguang; DELL'ITALIA, Louis J.; SANDERS, Paul W. Novel Paradigms of Salt and Hypertension. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 5, p. 1362–1369, maio 2017.

FISHER, James P.; YOUNG, Colin N.; FADEL, Paul J. Central sympathetic overactivity: Maladies and mechanisms. **Autonomic Neuroscience**, v. 148, n. 1–2, p. 5–15, jun. 2009.

FISHER, James P.; YOUNG, Colin N.; FADEL, Paul J. Autonomic Adjustments to Exercise in Humans. *In*: **Comprehensive Physiology**. [S.l.]: Wiley, 2015. p. 475–512.

- FOËX, P.; SEAR, JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. **Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain**, v. 4, n. 3, p. 71–75, jun. 2004.
- FRANGOS, Eleni; ELLRICH, Jens; KOMISARUK, Barry R. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 3, p. 624–636, maio 2015a.
- FRANGOS, Eleni; ELLRICH, Jens; KOMISARUK, Barry R. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. **Brain Stimulation**, v. 8, n. 3, p. 624–636, maio 2015b.
- FROHLICH, Edward D. *et al.* The Heart in Hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 14, p. 998–1008, out. 1992.
- HADAYA, Joseph; ARDELL, Jeffrey L. Autonomic Modulation for Cardiovascular Disease. **Frontiers in Physiology**, v. 11, 22 dez. 2020.
- HARRISON, D. G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n. 9, p. 2153–2157, 1 nov. 1997.
- HARRISON, David G.; COFFMAN, Thomas M.; WILCOX, Christopher S. Pathophysiology of Hypertension. **Circulation Research**, v. 128, n. 7, p. 847–863, 2 abr. 2021.
- HE, Bo; JI, Dapeng; ZHANG, Bo. Hypertension and its correlation with autonomic nervous system dysfunction, heart rate variability and chronic inflammation. **Blood Pressure**, v. 33, n. 1, 31 dez. 2024.
- HILLEBRAND, Stefanie *et al.* Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose–response meta-regression. **EP Europace**, v. 15, n. 5, p. 742–749, maio 2013.
- HOLZMAN, Jacob B.; BRIDGETT, David J. Heart rate variability indices as bio-markers of top-down self-regulatory mechanisms: A meta-analytic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 74, p. 233–255, mar. 2017.
- HUA, Kevin *et al.* Cardiovascular effects of auricular stimulation -a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, 1 set. 2023.
- IZZO, J. L. *et al.* Plasma norepinephrine and age as determinants of systemic hemodynamics in men with established essential hypertension. **Hypertension**, v. 9, n. 4, p. 415–419, abr. 1987.
- JUBRAN, Amal. Pulse oximetry. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 272, 1 dez. 2015.
- JULIUS, Stevo. Autonomic nervous system dysregulation in human hypertension. **The American Journal of Cardiology**, v. 67, n. 10, p. B3–B7, abr. 1991.

KREUZER, Peter M. *et al.* Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Retrospective Assessment of Cardiac Safety in a Pilot Study. **Frontiers in Psychiatry**, v. 3, 2012.

LABORDE, Sylvain; MOSLEY, Emma; THAYER, Julian F. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. **Frontiers in Psychology**, v. 08, 20 fev. 2017.

LAKATTA, Edward G.; LEVY, Daniel. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. **Circulation**, v. 107, n. 1, p. 139–146, 7 jan. 2003.

MALACHIAS, MVB *et al.* Capítulo 2 - Diagnóstico e Classificação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, 2016.

MANCIA, G. *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC): The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, v. 34, n. 28, p. 2159–2219, 2013. *[S.d.]*.

Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985;66 (2):69-74. . *[S.d.]*.

MCEVOY, John William *et al.* 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. **European Heart Journal**, v. 45, n. 38, p. 3912–4018, 7 out. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório aponta que número de adultos com hipertensão aumentou 3,7% em 15 anos no Brasil. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hipertensão arterial: Saúde alerta para a importância da prevenção e tratamento. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Vigitel Brasil 2023: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico – Estimativas de frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023. 2023.

NEMEROFF, Charles B. *et al.* VNS Therapy in Treatment-Resistant Depression: Clinical Evidence and Putative Neurobiological Mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, v. 31, n. 7, p. 1345–1355, 1 jul. 2006.

O'BRIEN, Eoin *et al.* European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 9, p. 1731–1768, set. 2013.

OGIHARA, T. *et al.* Erratum: The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). **Hypertension Research**, v. 37, n. 6, p. 599–599, 20 jun. 2014.

OIGMAN, W. Bases hemodinâmicas da hipertensão arterial [Hemodynamic bases of arterial hypertension. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 49, n. 5, p. 303–308, 1987.

PARATI, G. *et al.* European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. **Journal of Human Hypertension**, v. 24, n. 12, p. 779–785, 3 dez. 2010.

PAULA SOARES DA SILVA, 4, 5Francisco Jose Cidral-Filho, 2, 8Gianluca Bianco, 3Giancarlo Bazzoni, 3, 10Alessio Pirino, 9, Antônio Carlos Leal Cortez, 1Carlos Soares Pernambuco and 7Estelio Henrique Martin Dantas. ACUTE EFFECT OF NON-INVASIVE ELECTRICAL STIMULATION OF THE VAGUS NERVE UPON BLOOD PRESSURE AND HEART RATE VARIABILITY IN HYPERTENSIVE INDIVIDUALS. **International Journal of development research**, v. 9, p. pp.26506-26509, 2019.

PÉRES, Denise S.; MAGNA, Jocelí Mara; VIANA, Luis Atilio. Portador de hipertensão arterial: atitudes, crenças, percepções, pensamentos e práticas. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 5, p. 635–642, out. 2003.

PEUKER, Elmar T.; FILLER, Timm J. The nerve supply of the human auricle. **Clinical Anatomy**, v. 15, n. 1, p. 35–37, 4 jan. 2002.

ROTH, Gregory A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 25, p. 2982–3021, dez. 2020.

SAFAR, M. E.; LONDON, G. M. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 18, n. 11, p. 1527–1535, nov. 2000.

SANDERCOCK, Gavin R. H.; BROMLEY, Paul D.; BRODIE, David A. The reliability of short-term measurements of heart rate variability. **International Journal of Cardiology**, v. 103, n. 3, p. 238–247, set. 2005.

Screening for High Blood Pressure: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. **Annals of Internal Medicine**, v. 147, n. 11, p. 783, 4 dez. 2007.

SERGEY V. POPOV, PhD, ScD, Sergey A. Afanasiev, PhD, ScD*, Igor O. Kurlov, PhD, Anna V. Pisklova, PhD. Drug-Free Correction of the Tone of the Autonomic Nervous System in the Management of Cardiac Arrhythmia in Coronary Artery Disease. **International Journal of BioMedicine**, p. 74–77, 2013.

SEVER, Peter S.; POULTER, Neil R. A hypothesis for the pathogenesis of essential hypertension: the initiating factors. **Journal of Hypertension**, v. 7, n. Supplement 1, p. S9–S12, fev. 1989.

STALEY, Rachel *et al.* Modulatory Effects of Respiratory-Gated Auricular Vagal Nerve Stimulation on Cardiovascular Activity in Hypertension. *In: IEEE*, jul. 2020.

STAVRAKIS, Stavros *et al.* Low-Level Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation Suppresses Atrial Fibrillation. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 65, n. 9, p. 867–875, mar. 2015.

THAYER, Julian F.; YAMAMOTO, Shelby S.; BROSSCHOT, Jos F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **International Journal of Cardiology**, v. 141, n. 2, p. 122–131, maio 2010.

TOBALDINI, Eleonora *et al.* Cardiac and Peripheral Autonomic Responses to Orthostatic Stress During Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Healthy Subjects. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 4, p. 496, 11 abr. 2019.

TREVIZOL, Alisson P. *et al.* Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (taVNS) for Major Depressive Disorder: An Open Label Proof-of-Concept Trial. **Brain Stimulation**, v. 9, n. 3, p. 453–454, maio 2016.

VAN LEUSDEN, Jelle W. R.; SELLARO, Roberta; COLZATO, Lorenza S. Transcutaneous Vagal Nerve Stimulation (tVNS): a new neuromodulation tool in healthy humans? **Frontiers in Psychology**, v. 6, 10 fev. 2015.

VERMA, Narsingh *et al.* Non-pharmacological management of hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 23, n. 7, p. 1275–1283, 18 jul. 2021.

VINCENT, Jean-Louis. Understanding cardiac output. **Critical Care**, v. 12, n. 4, p. 174, 2008.

WANG, Zhuo *et al.* Unilateral low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation: A novel noninvasive treatment for myocardial infarction. **International Journal of Cardiology**, v. 190, p. 9–10, jul. 2015.

WILCK, Nicola *et al.* Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. **Nature**, v. 551, n. 7682, p. 585–589, 15 nov. 2017.

WITTLING, Werner *et al.* Hemisphere Asymmetry in Sympathetic Control of the Human Myocardium. **Brain and Cognition**, v. 38, n. 1, p. 17–35, out. 1998.

YAKUNINA, Natalia; KIM, Sam Soo; NAM, Eui-Cheol. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 20, n. 3, p. 290–300, abr. 2017a.

YAKUNINA, Natalia; KIM, Sam Soo; NAM, Eui-Cheol. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 20, n. 3, p. 290–300, abr. 2017b.

YAKUNINA, Natalia; KIM, Sam Soo; NAM, Eui-Cheol. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. **Neuromodulation: Technology at the Neural Interface**, v. 20, n. 3, p. 290–300, abr. 2017c.

YOKOTA, Hirotake *et al.* Effects of Stimulus Frequency, Intensity, and Sex on the Autonomic Response to Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. **Brain Sciences**, v. 12, n. 8, p. 1038, 4 ago. 2022.

YU, Lilei *et al.* Low-level transcutaneous electrical stimulation of the auricular branch of the vagus nerve: A noninvasive approach to treat the initial phase of atrial fibrillation. **Heart Rhythm**, v. 10, n. 3, p. 428–435, mar. 2013.

YUAN, Hsiangkuo; SILBERSTEIN, Stephen D. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, v. 56, n. 2, p. 259–266, 18 fev. 2016.

ZAMOTRINSKY, A. *et al.* Effects of electrostimulation of the vagus afferent endings in patients with coronary artery disease. **Coronary artery disease**, v. 8, n. 8–9, p. 551–7, 1997.

ZAMOTRINSKY, A. V.; KONDRATIEV, B.; DE JONG, J. W. Vagal neurostimulation in patients with coronary artery disease. **Autonomic Neuroscience**, v. 88, n. 1–2, p. 109–116, abr. 2001.

APÊNDICE I

TCLE - Termo de Consentimento livre e esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica

Nome do participante: _____

Endereço: _____ Telefone

para contato: _____ Cidade: _____ CEP: _____

E-mail: _____

1. Título do Trabalho Experimental: Comparação do efeito agudo da estimulação transcutânea auricular do nervo vago em dois locais diferentes na modulação autonômica cardíaca e pressão arterial em indivíduos saudáveis e hipertensos: estudo clínico crossover, randomizado e controlado.

2. Objetivo: Avaliar o efeito imediato da estimulação elétrica transcutânea auricular do nervo vago (choquinhos sobre a pele próximo à entrada da orelha e na orelha onde está localizado o nervo) na alteração dos batimentos cardíacos e da pressão arterial em indivíduos saudáveis e com pressão alta.

3. Justificativa: A pressão alta afeta muitas pessoas no Brasil, aumentando o risco de desenvolvimento de problemas no funcionamento do coração, no funcionamento das nossas artérias e veias, o que pode levar até mesmo a morte.

A pressão alta pode ser tratada por meio de medicamentos, mas encontrar novas formas de procedimentos não medicamentosos complementares que sejam eficazes e baratas são sempre importantes. É o caso deste estudo, no qual será pesquisado o efeito de um choquinho na orelha. Iremos verificar se esse choquinho interfere nos batimentos do seu coração e na sua pressão arterial e também iremos pesquisar o efeito quando ele for aplicado em três locais diferentes da orelha.

4. Procedimentos da Fase Experimental: O(a) senhor(a) está sendo convidado (a) a participar deste estudo e ao concordar em participar o(a) senhor(a) realizará um procedimento por meio de estímulo de choquinho sobre a pele em três locais da orelha, em três dias diferentes, para saber se existe um melhor local para se obter efeitos na pressão alta e nos batimentos do coração. Um desses locais consideraremos como local controle do estudo, no qual não se espera efeito sobre a pressão arterial e nos batimentos do coração.

Dessa forma, o senhor (a) deverá comparecer ao laboratório de pós-graduação de Mestrado e Doutorado da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) – Campus Vergueiro durante três dias, com intervalo de uma semana entre os dias.

No primeiro encontro (hoje), estamos apresentando esse termo e explicando para o senhor (a) todos os procedimentos do estudo. Neste primeiro encontro iremos: aplicar um questionário que será respondido pelo senhor (a) contendo perguntas como nome,

contato, data de nascimento, idade, estado civil, raça, gênero, grau de escolaridade, profissão, região que mora, renda familiar, se foi infectado pela COVID-19 (quantas vezes, se precisou ficar internado, se foi para unidade de terapia intensiva (UTI), se precisou ficar intubado pela COVID-19), se tomou vacina para prevenir a COVID-19 (qual vacina, quantas doses e quando), peso, altura, histórico de doenças, se faz uso de medicamentos, estilo de vida (se pratica exercício físico, quais e com que frequência e horas por dia, se você fuma, quanto tempo e quantos maços por dia, se o (a) senhor (a) ingere bebida alcoólica, quanto tempo e quantas vezes por semana. Se o (a) senhor (a) tiver pressão alta iremos perguntar há quanto tempo recebeu esse diagnóstico da hipertensão e se faz uso de medicamento controlado para a pressão alta e o nome do medicamento, quantas vezes por dia que toma o medicamento, e há quanto tempo que faz o tratamento com o remédio e também queremos saber se realiza outros tratamentos para essa e outra doença. A aplicação deste questionário durará em média 30 minutos.

Em seguida iremos aplicar um teste para saber sobre a sua saúde mental. Este teste terá duração de 10 minutos, o qual conterá perguntas para testar sua memória, capacidade para fazer cálculo matemático simples, repetição de palavras, escrita e cópia de desenho. O (a) senhor (a) será comunicado que, caso não consiga responder alguma pergunta que o pesquisador fizer do teste, poderá se sentir à vontade de falar que não consegue responder. Em seguida, iremos avaliar os batimentos do seu coração e como ele se comporta, durante 10 minutos por meio de uma cinta que será posicionada em seu tórax e um relógio digital que será posicionado em seu punho, em seguida iremos medir a sua pressão arterial por meio do medidor de pressão digital que será colocado no seu braço esquerdo, três vezes com um intervalo de um minuto entre as avaliações e a medida da quantidade de oxigênio circulante no seu sangue por meio de um aparelho que será posicionado em seu dedo, como um clipe, não tem agulha, ele só é posicionado em seu dedo. Esta avaliação será realizada três vezes com um intervalo de um minuto entre as avaliações. Estas avaliações irão demorar aproximadamente 30 minutos.

Também iremos medir a força de pressão da sua mão com aparelho chamado dinamômetro. Essa avaliação durará em média 10 minutos, e nele o senhor (a) ficará numa posição sentada em uma cadeira sem braços nas laterais, iremos colocar o equipamento na sua mão e será solicitado para que o senhor (a) aperte o equipamento com a maior força possível. O teste será realizado nas duas mãos, 3 vezes com um período de descanso de 20 segundos, podendo se estender caso haja necessidade.

Todas essas avaliações serão realizadas em uma sala fechada. Ao término das avaliações iremos sortear a ordem dos locais em que o senhor (a) receberá os choquinhos, que poderá ser próximo a entrada do ouvido, na região localizada no ouvido externo (orelha) ou sobre o lóbulo da orelha (onde geralmente as pessoas colocam brincos). Para o procedimento com choquinho próximo a entrada do ouvido, iremos posicionar os eletrodos do aparelho com um clipe, tipo um prendedor. Para receber o choquinho na orelha, iremos posicionar 2 eletrodos adesivos e descartáveis no local e para estimular o

lóbulo da orelha também será utilizado o clipe. O clipe e eletrodos se ligam a um cabo e a um aparelho de estimulação elétrica, próprio para esta finalidade. As sessões de choquinho irão durar 30 minutos, sendo monitorado o batimento cardíaco com o aparelho adequado para essa avaliação e a pressão arterial será medida de 1 em 1 minuto. Durante o procedimento com o choquinho, o senhor (a) deverá sentir um formigamento, sem causar dor. Iremos perguntar se a sensação do choquinho está forte ou fraca, e iremos aumentar ou diminuir de acordo com a sua resposta. Durante o procedimento com choquinho, se o formigamento deixar de ser sentido iremos ajustar o equipamento até que o senhor (a) a sinta novamente.

Ao término dessa estimulação iremos repetir as avaliações da mensuração da pressão da mão, dos batimentos do seu coração, das medidas da sua pressão arterial e da quantidade de oxigênio no sangue. Que durará aproximadamente 25 minutos. O senhor (a) deverá manter-se em repouso por aproximadamente dez minutos e em seguida vamos repetir todas as avaliações. Portanto, neste primeiro dia o (a) senhor (a) deverá ficar no laboratório para as avaliações e para o procedimento durante 1:30hs (uma hora e meia) aproximadamente.

Após uma semana o (a) senhor (a) deverá retornar para este laboratório, quando iremos realizar os procedimentos do segundo dia e depois de mais uma semana o senhor (a) retornará para os procedimentos do terceiro dia. O segundo e terceiro encontro será similar ao primeiro encontro, apenas modificando o local do choquinho.

É importante deixar claro que a estimulação elétrica do nervo vago (choquinho) não pode ser considerada um tratamento para hipertensão já que o procedimento está em fase de pesquisa para avaliar seus efeitos. Mesmo que o choquinho (estimulação elétrica do nervo vago) tenha efeitos positivos nesta pesquisa não é possível afirmar que será um tratamento substituto ao medicamento, devendo sempre seguir a orientação do médico para o tratamento da hipertensão.

5. Desconforto ou Riscos Esperados: Os riscos apresentados por esse estudo são baixos. Todos os testes e procedimentos que serão realizados neste estudo, já foram testados em participantes de outros estudos e são bem tolerados. O senhor (a) sentirá um formigamento leve quando o equipamento for ligado, significa que está passando choquinho do aparelho até a região da sua orelha, esse choquinho não pode causar dor. Caso sinta qualquer desconforto iremos ajustar o aparelho para que essa sensação de formigamento fique menor. Esse formigamento pode ir diminuindo ao longo da sessão do choquinho, ou até mesmo desaparecer; quando o (a) senhor(a) quase não sentir ou não sentir o choquinho, vamos aumentar até que o (a) senhor(a) sinta o choquinho novamente. O choquinho pode apresentar efeitos colaterais como vermelhidão no local que foi aplicado. A vermelhidão da pele irá passar alguns minutos após a retirada do eletrodo do local, isso pode ocorrer devido a passagem do choquinho pelo eletrodo. De qualquer forma, caso a vermelhidão apareça iremos esperar que ele desapareça e após o término do choquinho a pele será higienizada com álcool 70%.

Durante a medida dos batimentos do seu coração pediremos que o senhor (a) fique deitado, sem conversar e sem se mexer bruscamente por dez minutos, o que poderá trazer uma sensação de desconforto no corpo. Mas se estiver muito difícil ficar na mesma posição por 10 minutos, o (a) senhor (a) pode ajustar o corpo para sentir-se mais confortável. Ao colocar a cinta que medirá os batimentos do coração o (a) senhor (a) poderá se sentir vergonha ao ter que levantar a camiseta. Por isso, apenas o pesquisador principal e um auxiliar (estudante de fisioterapia) estarão presentes na sala neste momento. Mas não será necessário levantar a camisa acima do seio.

Quando formos verificar a sua pressão (pressão arterial), a parte do aparelho de pressão que será colocado no braço poderá apertar e trazer sensação de desconforto, mas a medida é rápida com duração de 1 minuto no máximo e a sensação do aperto é aceitável para a maioria das pessoas.

6. Medidas protetivas aos riscos: Todos os questionários e testes serão aplicadas de forma individual em uma sala fechada, onde o (a) senhor (a) terá privacidade para responder. Todos os seus dados e resultados dos testes serão mantidos em sigilo, sendo analisados apenas pelo entrevistador, mas o seu nome não será em nenhum momento identificado para outras pessoas. De qualquer forma, qualquer procedimento do estudo poderá ser interrompido caso o (a) senhor (a) se sinta desconfortável e, em qualquer momento, queira parar.

No momento que o choquinho for realizado, você sentirá um formigamento e iremos perguntar constantemente se está tolerável, se não está doendo ou ardendo, se tiver incomodando muito iremos reduzir no aparelho para que sinta menos o formigamento e o procedimento será realizado em uma sala reservada. Caso sinta alguma sensação que não estava sentindo antes do procedimento, como tontura, náusea, vertigem, dor de cabeça ou qualquer mal-estar e for desconfortável ao (a) senhor (a), iremos interromper o procedimento imediatamente e, se necessário, será acionada uma equipe de primeiros socorros para pronto atendimento. Iremos acompanhá-lo até que os efeitos desapareçam e se necessário iremos encaminhá-lo para atendimento médico.

Caso o (a) senhor (a) use brincos ou piercings, ou algum aparelho metálico que possa ser retirado do local onde será aplicado o choquinho, sem que isso cause prejuízo à sua saúde, iremos solicitar a retirada do mesmo para o procedimento. Caso não possa ser retirado, o (a) senhor (a) não poderá participar do estudo. Caso o (a) senhor (a) venha apresentar lesões de pele, processos infecciosos ou qualquer alteração de sensibilidade no local a ser aplicado o choquinho ou no local que a cinta será colocada para avaliar seus batimentos cardíacos o (a) senhor (a) não poderá participar do estudo.

7. Benefícios da Pesquisa: Não haverá benefício direto ao participante.

8. Métodos Alternativos Existentes: Tratamento medicamentoso prescritos sob orientação médica e prática de exercício físico.

9. Retirada do Consentimento: Em qualquer momento do estudo, o participante poderá retirar seu consentimento de participação na pesquisa, não sendo penalizado por isso.

10. Garantia do Sigilo: Todos os dados obtidos não farão menção ao seu nome, garantindo total sigilo e anonimato. Os dados serão armazenados em um banco de dados no qual somente o pesquisador responsável terá acesso. A divulgação dos resultados não fará menção ao senhor (a) e sim às suas respostas aos procedimentos.

11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa: O participante não receberá nenhuma compensação em dinheiro pela participação do estudo. Da mesma forma o procedimento será oferecido gratuitamente e os custos gerado por ele ficaram sob responsabilidade do pesquisador, não havendo nenhum custo para o participante. É direito do participante, se necessário, solicitar ressarcimento, inclusive para seus acompanhantes, tais como transporte e alimentação.

12. Local da Pesquisa: As avaliações do estudo serão realizadas no laboratório de Pós-graduação Mestrado e Doutorado, no primeiro subsolo, da Universidade Nove de Julho – Campus Vergueiro localizado na Rua Vergueiro, 235/249 - Liberdade, São Paulo – SP, 01525-000.

13. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos participantes de pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento das pesquisas dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – Res. CNS nº 466/12 e Res. CNS 510/2016). O Comitê de Ética é responsável pela avaliação e acompanhamento dos protocolos de pesquisa no que corresponde aos aspectos éticos. Endereço do Comitê de Ética da Uninove: Rua. Vergueiro nº 235/249 – 12º andar – Liberdade F– São Paulo – SP CEP. 01504-001. Telefone: 3385-9010. E-mail: comitedeetica@uninove.br

Horários de atendimento do Comitê de Ética: segunda-feira a sexta-feira – Das 11h30 às 13h00 e das 15h30 às 19h00.

14. Nome Completo e telefones dos Pesquisadores (Orientador e Alunos) para Contato: Profa. Dra. Fernanda Ishida Corrêa (011) 97344-0380, Aluno Doutorando Paulo Henrique Leite Souza - (011) 94979-1940 e Aluno Mestrando Bruno Paulino Venâncio – (011) 95967-5660. O senhor (a) poderá entrar em contato com os pesquisadores em qualquer momento que tiver dúvidas ou sentir necessidade de alguma informação, podendo utilizar ligações (inclusive a cobrar), mensagens SMS ou até mesmo via Whatsapp.

15. Eventuais intercorrências que vierem a surgir no decorrer da pesquisa poderão ser discutidas pelos meios próprios. São Paulo, de de

16. Consentimento Pós-Informação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico.

Assinatura do Participante ou Representante Legal.

(Todas as folhas devem ser rubricadas pelo participante da pesquisa)

17. Eu, _____ (Pesquisador do responsável desta pesquisa), certifico que:

- a) Esta pesquisa só terá início após a aprovação do (s) referido (s) Comitê(s) de Ética em Pesquisa o qual o projeto foi submetido.
- b) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;
- c) Este estudo tem mérito científico e a equipe de profissionais devidamente citados neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;

(Profa. Dra. Fernanda Ishida Corrêa) Assinatura do Pesquisador Responsável

APÊNDICE II

Ficha de avaliação

Avaliador: _____

FICHA DE AVALIAÇÃO

1. Dados

Nome do Participante: _____

Telefone para contato: () _____

Nome de um acompanhante ou responsável: _____

Contado do acompanhante ou responsável: () _____

Data de Nascimento: _____ Idade: _____ Estado Civil: _____

Raça: _____ Gênero: _____

Escolaridade: () Ensino Fundamental () Ensino médio () Superior () Completo () Incompleto

Mini mental: - _____ Ocupação: _____

Região que mora: () Norte () Sul () Leste () Oeste () Centro Renda familiar mensal:

() Até 1 salário mínimo

() de 2 a 4 salários mínimos () De 5 a 7 salários mínimos

() De 8 a 10 salários mínimos

Teve Covid-19? () Sim, () Não

se sim quando? Mês e ano (Data que testou positivo): _____ Ficou

internado? () Sim, () Não. Foi para UTI? _____

Se sim, quanto tempo? _____ Foi intubado? () Sim, () Não

Se sim, por quanto tempo? _____ () Não sabe Tomou Vacina da COVID-19? ()

Sim, () Não

1ª Dose	2ª Dose	3ª Dose	4ª Dose
() CoronaVac	() CoronaVac	() CoronaVac	() CoronaVac
() AstraZeneca	() AstraZeneca	() AstraZeneca	() AstraZeneca
() Janssen	() Janssen	() Janssen	() Janssen
() Pfizer	() Pfizer	() Pfizer	() Pfizer

2. Exame Físico:

P.A: _____ FC: _____ Spo2: _____ Peso: __

_____ Altura: _____ IMC: _____

IMC (kg/m ²)	Classificação
18.5 – 24.9	Adequado
25.0 – 29.9	Pré-Obeso
30.0 – 34.9	Obesidade grau I
35.0 – 39.9	Obesidade grau II
> 40.0	Obesidade grau III ou mórbida.

Histórico de doenças/comorbidades:

() Hipotensão arterial (Pressão baixa) ()

Hipotiroidismo

() Depressão ()

Hipertiroidismo

() Diabetes Mellitus () Alergias

() Doenças Cardíacas () Outros:

Especifique:

Faz uso de medicamentos: () Sim () Não

Quais:

Você considera seus hábitos alimentares saudáveis? : () Sim () Não Você realiza alguma atividade física? () Sim () Não

Quais?:

Frequência:

- () 1 Vez por semana () 30 minutos
 () 3 vezes por semana () 1 hora
 () 5 vezes por semana () 2 horas
 () Todos os dias () + 2 horas Quanto _____ Você Fuma? ()

Sim () Não

quanto tempo: _____ (maços por dia)

- () 1 maço por dia () 2 maços por dia () 3 maços por dia
 () + 3 maços por dia

Se parou, por quanto tempo foi fumante? _____. E quanto tempo faz que não fuma mais? _____.

Ingere bebidas alcoólicas? () Sim () Não Frequência

- () 1 vez por semana
 () 2 vezes por semana () 3 vezes por semana
 () + 3 vezes por semana

Para os Participantes HIPERTENSOS Estágios da HIPERTENSÃO

- () I () II () III () Não sabe

Faz quanto tempo que você tem o diagnóstico de Hipertensão? _____

Não sabe ()

Medicamentos Anti-hipertensivos utilizados e outros tratamentos:

Quanto tempo faz o uso do(s) medicamento(s):

Critérios de Exclusão:

- () Implante coclear,
 () Metais no local de aplicação
 () Apresentarem histórico de Acidente Vascular Cerebral isquêmico,

- () Doença coronariana,
 () Doença pulmonar obstrutiva ou restritiva crônica, () Doença arterial periférica,
 () Hipo/hipernatremia, hiper/hipotireoidismo, () Fibrilação atrial crônica,
 () Diabetes Mellitus,
 () Imuno dependentes,
 () Doença renal crônica;
 () Em uso de anti-hipertensivo que interfiram (beta bloqueadores) com a VFC () Gestante
 () Faz uso de Marca-passo cardíaco.

Checar se assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (anexar a este documento) () sim, assinou (ele ou responsável)

Avaliação tratamento

Nome do paciente: _____ Data: __/____/____
 _____/____ Avaliador: _____

BASAL

() VFC Basal será avaliada por 10 minutos na posição supina. Horário que colocou: __hrs
 Horário que parou de gravar: _____hrs

() pressão arterial braquial, FC e SpO₂, indivíduos permanecerão por dez minutos na posição supina. Serão realizadas três medidas consecutivas, com um minuto de intervalo, no braço. O valor utilizado será a média das duas últimas medidas.

Horário de coleta: _____ Braço: () direito () esquerdo Medida 1: __/____mmHg,
 FC _____bpm e SpO₂ __% Medida 2: __/____mmHg, FC _____bpm e
 SpO₂ _____% Medida 3: __/____mmHg, FC _____bpm e
 SpO₂ _____%

Durante INTERVENÇÃO (Parâmetros de estimulação 30 minutos, a 30Hz, largura de pulso de 500µs, intensidade limiar de tolerância do paciente, eletrodo/clip sobre orelha esquerda).

JAMAR Pré

Direita	Esquerda
1º	1º
2º	2º
3º	3º

() VFC Durante avaliada por 30 minutos na posição supina. Horário que colocou: __hrs
 Horário que parou de gravar: _____hrs

Datas de estimulação	Estimulação (Cimba/Tragus/Lóbulo)	Realizou	Horário que colocou e retirou a estimulação

Dia 01			
Dia 02			
Dia 03			

PA DURANTE

Horário de coleta: _____ Braço: () direito () esquerdo Medida 1: __/ __ mmHg, FC _____ bpm e Spo2 __% Medida 2: ____/ ____ mmHg, FC _____ bpm e Spo2 _____% Medida 3: ____/ ____ mmHg, FC _____ bpm e Spo2 _____%

JAMAR Pós

Direita	Esquerda
1º	1º
2º	2º
3º	3º

PÓS

() Após 10 minutos de repouso pós estimulação

() VFC Pós avaliada por 15 minutos na posição supina. Horário que colocou: _____ hrs

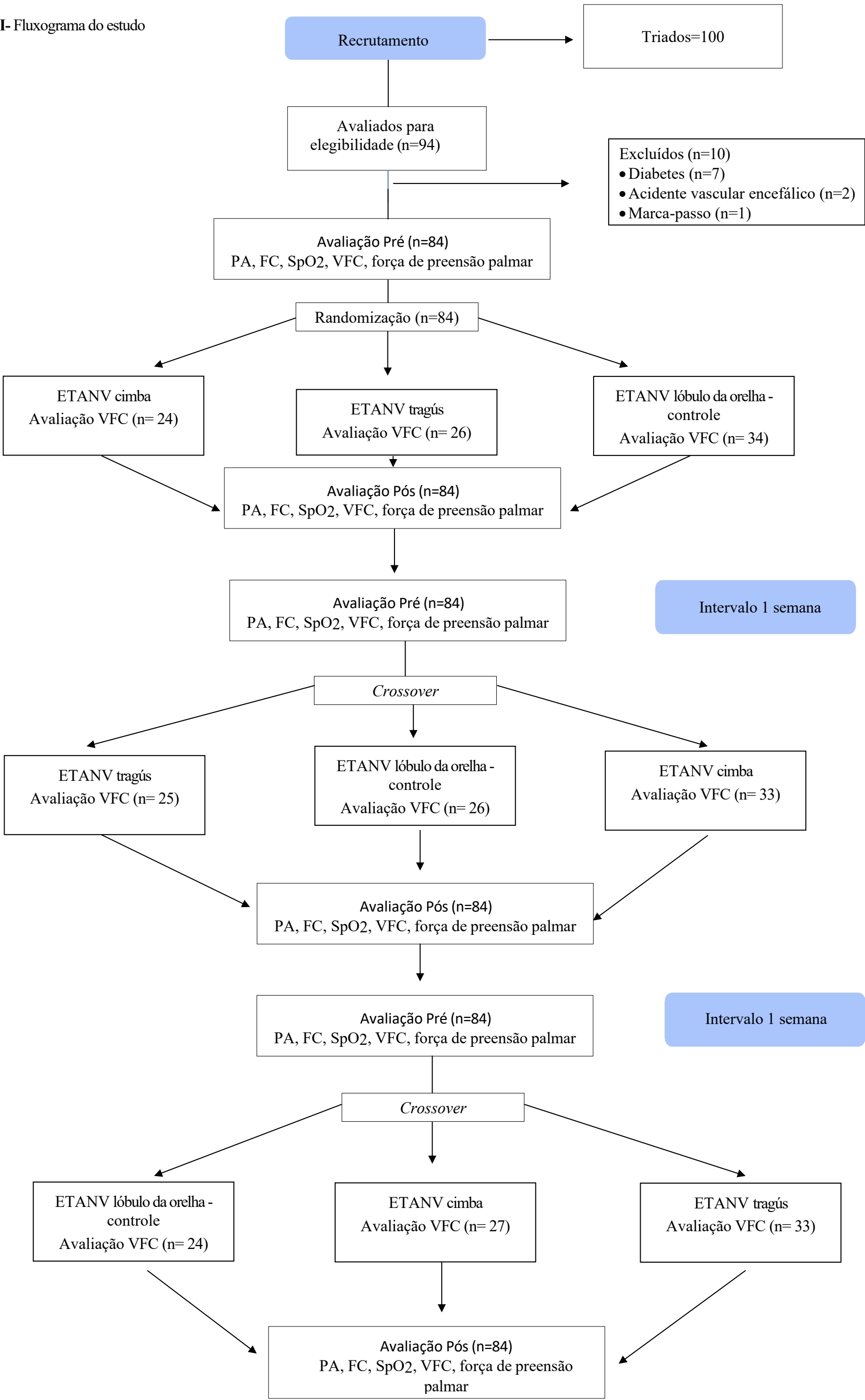
Horário que parou de gravar: _____ hrs

PA pós

Horário de coleta: _____ Braço: () direito () esquerdo Medida 1: __/ __ mmHg, FC _____ bpm e Spo2 __% Medida 2: ____/ ____ mmHg, FC _____ bpm e Spo2 _____% Medida 3: ____/ ____ mmHg, FC _____ bpm e Spo2 _____%

Evolução do paciente do pré ao pós-intervenção (anotar intercorrências). Colocar a evolução, dados clínicos e as datas de ocorrência:

APÊNDICE III- Fluxograma do estudo



Legenda: Figura S1- Fluxograma do estudo. Pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), saturação de oxigênio (SpO2), variabilidade da frequência cardíaca (VFC).

APÊNDICE IV- Tabela S2: Valores basais da pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca, frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio e teste de função autonômica dos indivíduos (força de preensão palmar) dos hipertensos, na concha cimba, trágus e lóbulo da orelha.

Variáveis	Concha cimba (N=84)	Trágus (N=84)	Lóbulo da orelha (N=84)	<i>p</i> -Valor
PAS, mmHg	148.5 (142-159.9)	148. 6 (142.8-154.9)	149 (142.1-154.9)	.103
PAD, mmHg	86.6 (80-95.4)	87.8 (80.1-96.5)	88 (80-96.5)	.304
Índices da VFC				
BFnu, mediana	78.1 (71.9-84.5)	76.1 (70.4-82.5)	78.8 (72.6-85.4)	.293
AFnu, mediana	21.8 (15.3-28.0)	23.8 (17.4-29.7)	21.1 (14.5-27.3)	.293
Razão BF/AF, mediana	3.5 (2.5-5.4)	3.1(2.3-4.7)	3.7 (2.6-5.8)	.267
SDNN, mediana	30.8 (25.1-38.4)	33.9 (28.1-38.7)	31.9 (27.8-37.5)	.178
RMMSD, mediana	19.7 (15.9-25.9)	21.8 (17.7-25.8)	20.5 (15.2-26.7)	.134
PNN50, mediana	2.2 (0.67-4.6)	3.0 (1.1-5.8)	2.4 (0.9-5.1)	.460
SD1, mediana	13.9 (11.3-18.3)	15.4 (12.5-18.6)	14.6 (10.7-19.2)	.093
SD2, mediana	40.8 (33.3-51.5)	45.1 (37.3-50.7)	42.4 (36.5-49.8)	1.99
SAMPEN, mediana	1.47 (1.27-1.59)	1.46 (1.29-1.64)	1.45 (1.22-1.61)	.205
Frequência cardíaca, bpm	75.6. (72-78.5)	75.6 (72-78.5)	75.6 (72-78.3)	.174
Saturação de oxigênio, SpO2	95.3 % (95%- 96%)	95.3 % (94.6%- 96%)	95.3%. (94.7%-96%)	.094
Teste de função autonômica				
Preensão palmar direita pré estimulação (Kg/f)	24.3 (23-25.3)	24.3 (23.6-25.3)	24.1 (23-25.2)	.093
Preensão palmar esquerda pré estimulação (Kg/f)	24.3 (23.3 -25)	24.3 (23.6-25.3)	24.1 (23-25.2)	.368

Legenda: VFC (Variabilidade da frequência cardíaca); Kg/f (Kilogramas/força); PAS (Pressão arterial sistólica); PAD (Pressão arterial diastólica); SDDN (desvio padrão de intervalos RR), RMSSD (raiz quadrada média das diferenças sucessivas), PNN50 (Porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50m), BF (Banda de baixa frequência), AF (Banda de alta frequência), (BF/AF) relação de banda de baixa frequência e alta frequência, (SD1) desvio padrão perpendicular a linha de identidade 1, (SD2) desvio padrão ao longo da linha de identidade, (SampEn) Sample Entropy. Valores expressos em mediana e intervalo interquartil (*percentis 25-75*); o teste utilizado foi o teste de Friedman *p*<0,05.

1. ANEXO

1.1 Anexo I – Mini Exame do Estado Mental

Orientação Temporal Espacial – questão 2.a até 2.j pontuando 1 para cada resposta correta, máximo de 10 pontos.

Registros – questão 3.1 até 3.d pontuação máxima de 3 pontos.

Atenção e cálculo – questão 4.1 até 4.f pontuação máxima 5 pontos.

Lembrança ou memória de evocação – 5.a até 5.d pontuação máxima 3 pontos.

Linguagem – questão 5 até questão 10, pontuação máxima 9 pontos.

Identificação do cliente

Nome: _____

Data de nascimento/idade: _____

Sexo: _____

Escolaridade: Analfabeto () 0 à 3 anos () 4 à 8 anos () mais de 8 anos ()

Avaliação em: ____/____/____ Avaliador: _____.

Pontuações máximas	Pontuações máximas
Orientação Temporal Espacial 1. Qual é o (a) Dia da semana? ____ 1 Dia do mês? ____ 1 Mês? ____ 1 Ano? ____ 1 Hora aproximada? ____ 1 2. Onde estamos? Local? ____ 1 Instituição (casa, rua)? ____ 1 Bairro? ____ 1 Cidade? ____ 1 Estado? ____ 1	Linguagem 5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta ____ 2 6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. ____ 1 7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. ____ 3 8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECHE OS OLHOS. ____ 1 09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto) ____ 1 10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. ____ 1
Registros 1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. -Vaso, carro, tijolo ____ 3	
3. Atenção e cálculo Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente. ____ 5	
4. Lembranças (memória de evocação) Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. ____ 3	