

# ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA COMO TERAPIA ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Considerando a alta prevalência do transtorno depressivo, bem como suas consequências psicológicas, sociais e biológicas, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) vem sendo considerada uma estratégia em potencial para manejo deste quadro. Essa é uma técnica de neuromodulação não invasiva e baseia-se na inserção de dois eletrodos planos, o ânodo (positivo) e o cátodo (negativo), que são dispostos em diferentes regiões do couro cabeludo para a aplicação de corrente elétrica contínua de baixa amperagem (entre 0,15 – 2 mA) em sessões que variam de 10 a 20 minutos. Diante das evidências sobre sua eficácia, o objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento na literatura científica sobre o uso de ETCC associada à farmacoterapia ou psicoterapias/terapias cognitivas, para responder a seguinte pergunta: A ETCC combinada com antidepressivos, psicoterapia ou terapias cognitivas, é mais efetiva que o tratamento isolado? **METODOLOGIA:** Foi realizada uma análise retrospectiva (artigos publicados entre 2010 e 2020), utilizando três estratégias de busca distintas pela plataforma Ovid<sup>®</sup>. Os trabalhos encontrados foram selecionados segundo critérios de inclusão e exclusão estabelecidos e analisados comparativamente. **RESULTADOS:** Foram selecionados 9 trabalhos, os quais foram analisados, discutidos e teorizados. Verificamos que a ETCC anódica em córtex pré-frontal (com maiores evidências na subdivisão dorsolateral esquerda) tem efeitos antidepressivos significativos no manejo do transtorno depressivo maior, semelhante ou menor que sertralina e escitalopram, respectivamente, mas superiores ao placebo ou estimulação simulada. Além do mais, os estudos analisados indicam que os efeitos antidepressivos da ETCC podem ser potencializados por associação de tratamentos, principalmente com a sertralina. Há indícios também de obtenção de efeito sinérgico pela combinação de ETCC e treinamento de controle cognitivo. **CONCLUSÃO:** A ETCC anódica em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo tem efeitos antidepressivos significativos, semelhante ou menor que fármacos antidepressivos comumente utilizados na prática clínica, mas superiores ao placebo ou estimulação simulada. Os estudos analisados indicam que os efeitos antidepressivos da ETCC podem ser potencializados por associação de tratamentos, principalmente com a sertralina. Atividades de estímulos cognitivos também podem melhorar os efeitos antidepressivos, embora mais estudos, com maior número de voluntários, possam sustentar melhor essa conclusão. Entendemos que o ganho em

conhecimento sobre a ETCC, sua aplicação e efetividade possibilitaria um maior uso da técnica, que é de baixo custo, fácil aplicação, como alternativa ou complemento ao tratamento convencional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estimulação transcraniana por corrente contínua. Transtorno depressivo. Antidepressivos. Neuroestimulação. Terapia cognitiva. Terapia combinada.

## **1 INTRODUÇÃO:**

Os transtornos depressivos são caracterizados por humor triste, irritável e vazio, acompanhado de alterações cognitivas e somáticas que afetam a funcionalidade social, profissional e de outros aspectos importantes do indivíduo. O principal representante desse grupo, é o transtorno depressivo maior (TDM) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Entre 2005 e 2015, o número de acometidos pela depressão aumentou 18%, sendo que atualmente cerca de 322 milhões de pessoas no mundo vivem com esse transtorno mental. No Brasil, são 11,5 milhões de pessoas atingidas, o que corresponde a aproximadamente 5,8% da população, tratando-se do maior número de casos da América Latina e do quinto maior no contexto global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Os transtornos mentais correspondem a 22,9% dos anos vividos com incapacidade (*Years Lived with Disability - YLD*) e a 7,4% dos anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability Adjusted Life Year - DALY*), dos quais 40,5% são transtornos depressivos (BARROS et al, 2017).

O transtorno depressivo, em especial o TDM, possui fatores múltiplos na sua gênese e manutenção, refletindo a sua complexidade e as variadas respostas ao tratamento. Os determinantes incluem fatores genéticos, perfil psicológico ou cognitivo, hábitos de vida, estresse e trauma, inflamação e hiperatividade de eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, neuroplasticidade e neurogênese alterada. Todos esses aspectos podem interagir entre si, levando a retroalimentações positivas, e gerando o fenótipo clínico (DEAN; KESHAVAN, 2017; KIM; WON, 2017).

Para o tratamento dos quadros depressivos podem ser utilizados métodos farmacológicos e não farmacológicos. A farmacoterapia inclui o uso de antidepressivos, que formam seis classes principais, no entanto, os mais comumente usados são os Inibidores

Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014). Como tratamento não farmacológico, são amplamente utilizadas as psicoterapias, com destaque para a terapia cognitivo-comportamental (TCC ou CBT do inglês - *Cognitive behavioral therapy*) (BARLOW, 2016). Para casos refratários ao tratamento convencional medicamentoso e depressão grave, a eletroconvulsoterapia pode ser utilizada. Embora tenha efetividade e seja rápida e segura, possui altas taxas de recaídas (SBU, 2004; ROSA; ROSA, 2015; ÇAKIR; ÇAĞLAR, 2017).

Terapias cognitivas como o treinamento de controle cognitivo (CCT, do inglês – *cognitive control training*), que trabalham com aspectos neuropsicológicos específicos, como memória de trabalho e atenção, também mostram efetividade antidepressiva. A correlação entre depressão e cognição tem sido cada vez mais estudada, tendo em vista que alterações de controle cognitivo estão relacionadas à depressão e ao risco de seu desenvolvimento (KOSTER et al., 2017). Isso se aplica especialmente para a atenção a informações emocionalmente negativas, tanto para estímulos externos quanto internos, resultando em maior foco em pensamentos relacionados a crenças ou representações negativas e ruminações depressivas (MENNEN; NORMAN; TURK-BROWNE, 2019; KOSTER et al., 2017).

A neuromodulação também é uma modalidade não farmacológica de tratamento de patologias neurológicas e psiquiátricas e tem como objetivo modular (estimulando e/ou inibindo) a atividade de uma ou mais regiões encefálicas e circuitos neuronais (EDWARDS et al., 2017). A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC ou TDCS do inglês – *Transcranial direct current stimulation*) é uma modalidade não invasiva de neuromodulação que utiliza dois eletrodos, o ânodo (positivo) e cátodo (negativo), dispostos no couro cabeludo, em diferentes regiões que variam de técnica para técnica e de autor para autor, para a aplicação de corrente elétrica contínua de baixa amperagem (entre 0,15 – 2 mA) por 10 a 20 minutos por sessão (ARUL-ANANDAM; LOO, 2009).

Estudos computacionais e pré-clínicos mostram que não são apenas as áreas submetidas a ETCC que sofrem influência dessa técnica, mas áreas adjacentes e redes neurais relacionadas (CSIFCSK et al., 2018; RAHMAN et al., 2017). A atividade cerebral também pode amplificar os campos elétricos produzidos pela ETCC, pois a despolarização pós-sináptica e probabilidade de disparo é aumentada pela taxa de disparo pré-sináptico ou ativação sincronizada das células pré-sinápticas, em um funcionamento cooperativo entre regiões alvo diretamente estimuladas, e aquelas adjacentes em conexão, também influenciadas pela corrente difusa produzida pela ETCC (RAHMAN et al., 2017).

Considerando os impactos dos transtornos depressivos, especialmente o TDM, e seus diversos determinantes, assim como os avanços recentes na neuromodulação, e a possibilidade de somar aos tratamentos convencionais novas modalidades terapêuticas, especialmente àquelas com pouco efeitos adversos e baixo custo, como é a ETCC (LEE et al., 2017; BERLIM; NETO; TURECKI, 2009), nosso objetivo foi realizar um levantamento na literatura científica sobre o uso desta técnica associada a farmacoterapia ou psicoterapias/terapias cognitivas. Assim, objetivamos responder a seguinte pergunta: A ETCC combinada com antidepressivos, psicoterapia ou terapias cognitivas, é mais efetiva que o tratamento isolado?

## **2 METODOLOGIA:**

Este é um estudo retrospectivo, baseado em revisão da literatura científica. Utilizamos a base de dados Ovid<sup>®</sup> para estabelecer a estratégia de busca e a plataforma Periódicos CAPES e PubMed para ter acesso aos textos completos dos trabalhos encontrados.

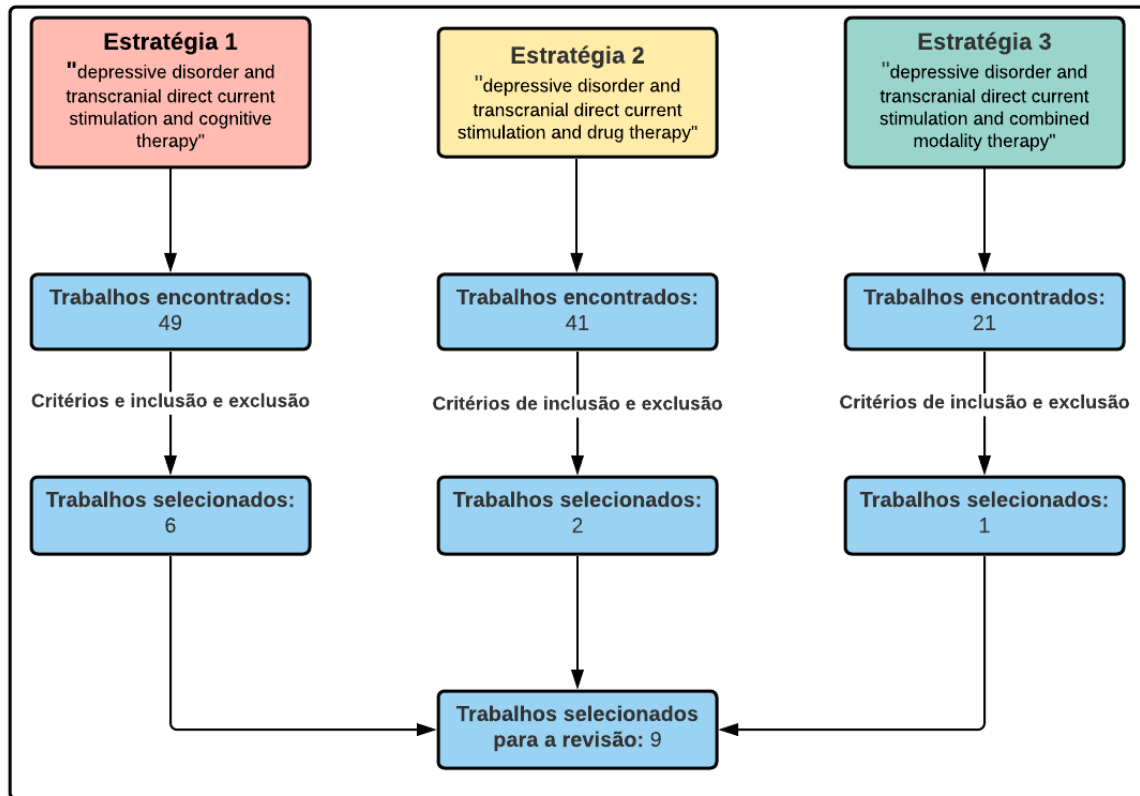
Utilizamos três estratégias distintas, ambas realizadas por meio de busca em multicampo. Para todas as estratégias, as bases de dados selecionadas foram o *Journals@OVID Full Text* e *Ovid MEDLINE®*. Utilizamos como critérios de inclusão: estudo em humanos, ensaio clínico, estudo clínico, estudo comparativo, ensaio clínico controlado, estudo multicêntrico, ensaio clínico randomizado, e por fim, um limite de tempo – trabalhos publicados entre os anos de 2010 e 2020.

Como critérios de exclusão, consideramos:

- 1) Trabalhos que incluíssem na amostra e como parte do protocolo da pesquisa, indivíduos com diagnóstico de depressão bipolar (transtorno afetivo bipolar);
- 2) Trabalhos que consideraram, para a pesquisa, a depressão como secundária a outra patologia;
- 3) Trabalhos com resultados parciais, resumos ou complementares a um estudo principal.
- 4) Uso de outra técnica que não fosse a ETCC;
- 5) Artigos duplicados nas duas bases de dados utilizadas.

A pesquisa e seleção dos artigos ocorreu entre os meses de julho e agosto de 2020.

Abaixo, encontram-se esquematizadas cada uma das estratégias de busca com os respectivos números de trabalhos encontrados.

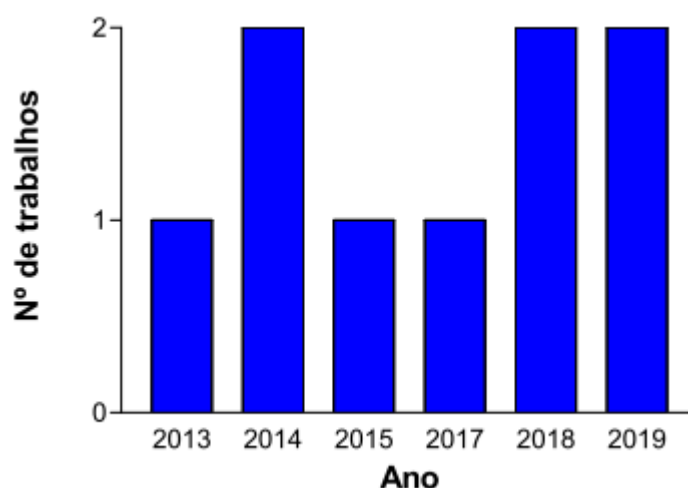


**Figura 1** - Estratégias de busca utilizando a plataforma Ovid®, com os respectivos trabalhos encontrados considerando os critérios de inclusão e exclusão.

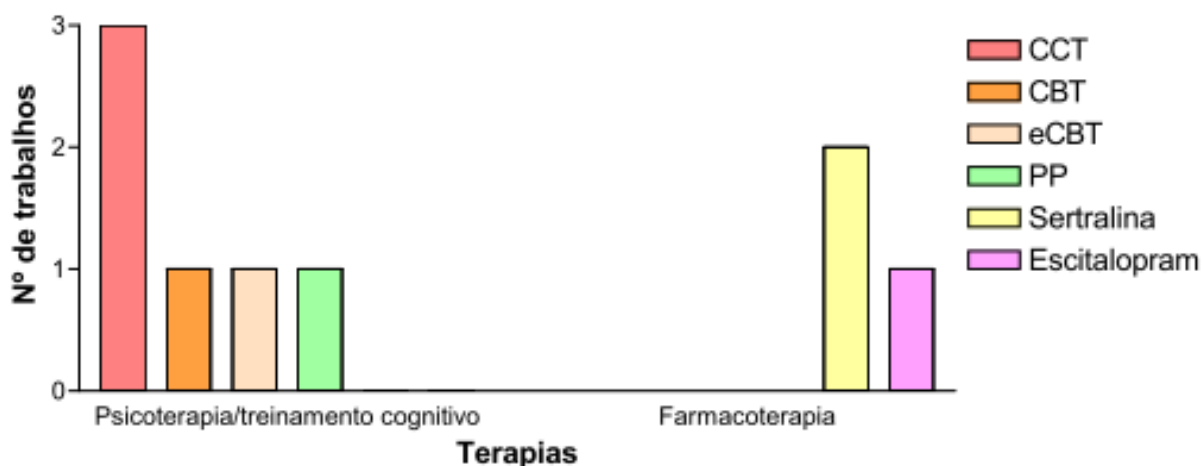
### 3 RESULTADOS

Os nove trabalhos selecionados estão listados nas Tabelas 1 e 2 constantes como anexo. A Figura 2, apresentada a seguir, mostra que os trabalhos selecionados foram publicados de 2013 a 2019.

De acordo com a Figura 3, as terapias utilizadas em associação e/ou comparação com ETCC foram: treinamento de controle cognitivo, psicoterapia positiva, terapia cognitivo comportamental, terapia cognitivo comportamental computadorizada e farmacoterapia com antidepressivos (sertralina e escitalopram).



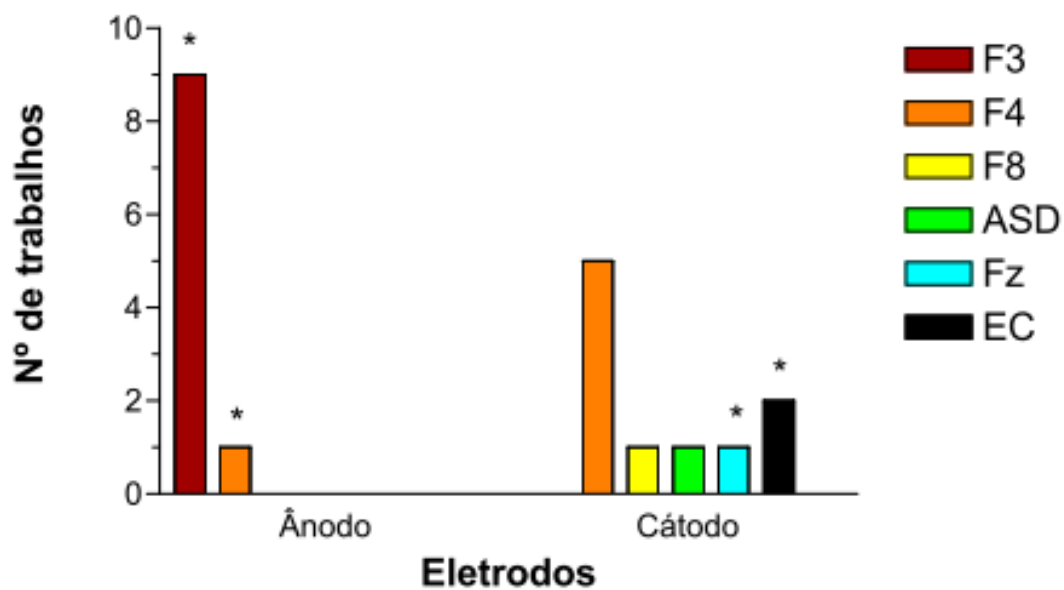
**Figura 02** - Número de trabalhos selecionados, por ano de publicação.



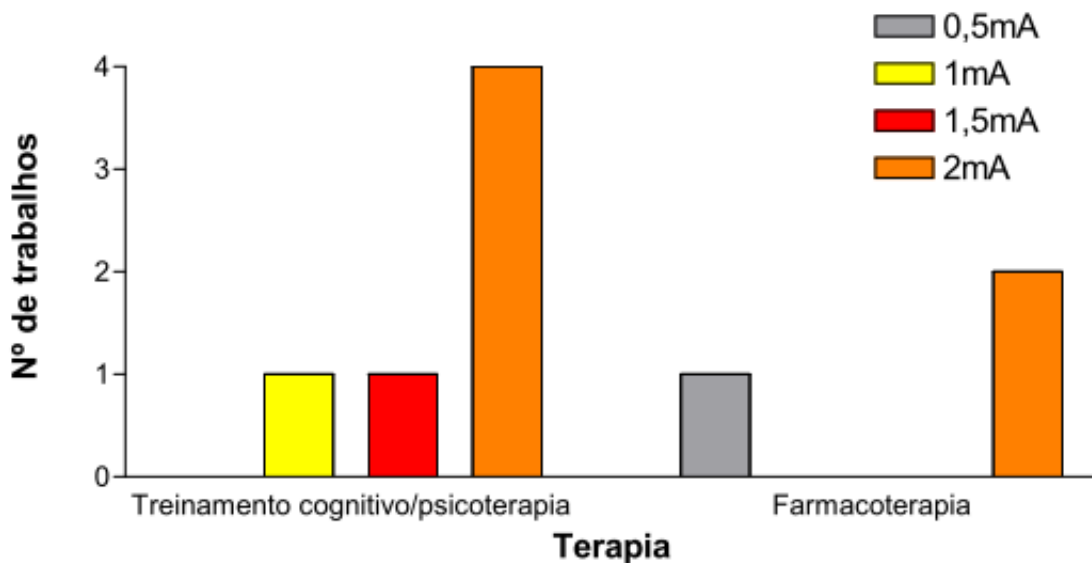
**Figura 03** - Distribuição dos tipos de terapias não farmacológicas e farmacológicas presentes nos protocolos de pesquisa como associação e/ou comparação. CCT - *Cognitive control training* (Treinamento de controle cognitivo); CBT - *Cognitive behavioral therapy* (Terapia cognitivo-comportamental); eCBT - Terapia cognitivo-comportamental computadorizada; PP - Psicoterapia positiva.

Em relação à disposição dos eletrodos, a maioria dos estudos indica uso do ânodo posicionado na região F3 (córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo) e do cátodo na região F4 (córtex pré-frontal dorsolateral direito) (Figura 4).

Por fim, analisando-se a intensidade da corrente elétrica (Figura 5), a maioria dos estudos utilizou 2 mA para associação da ETCC tanto ao treinamento cognitivo/psicoterapia quanto à farmacoterapia.



**Figura 04** - Disposição dos eletrodos nos diferentes estudos. F3 – córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; F4 – córtex pré-frontal dorsolateral direito; F8 – órbita contralateral; ASD – área supraorbital direita; Fz – região frontal superior; EC – extracefálico; DI – deltoide ipsilateral.\* Khayyer et al. (2018), utilizaram, no mesmo estudo, diferentes montagens, sendo que no ânodo foram utilizadas duas possibilidades (F3 ou F4) e para o cátodo (Fz ou EC).



**Figura 05** - Distribuição dos trabalhos selecionados em relação à intensidade de corrente elétrica.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 Modalidade de estimulação:

Verificamos que todos os ensaios clínicos selecionados envolvendo pacientes deprimidos utilizaram a estimulação anódica posicionada sobre regiões cranianas relacionadas

ao córtex pré-frontal esquerdo, mais especificamente em F3, que corresponde ao córtex pré-frontal dorso lateral esquerdo (dlPFC). Apenas Kayyer et al (2018) realizaram também estimulação anódica em F4.

O envolvimento do córtex pré-frontal no quadro depressivo já é conhecido. Ambas as subáreas (vmPFC – córtex pré-frontal ventromedial e dlPFC - córtex pré-frontal dorsolateral) têm participação na depressão (LIU et al., 2017). O dlPFC, que foi a área alvo de estimulação anódica em que a maioria dos trabalhos se concentrou, possui participação em funções cognitivas de controle atencional, intenção e direcionamento de ação, enquanto o vmPFC possui funções emocionais ou afetivas (LIU et al., 2017; KOENIGS; GRAFMAN, 2009). A depressão está associada a hipoatividade ou lesão do dlPFC, e hiperatividade de vmPFC (lesões nessa área diminuem o quadro depressivo), enquanto um aumento da atividade de dlPFC e diminuição de atividade de vmPFC relacionam-se com a melhora do quadro depressivo (KOENIGS; GRAFMAN, 2009). Há também uma assimetria pré-frontal em relação a dlPFC bilateralmente, sendo que no TDM há hipoatividade à esquerda e hiperatividade à direita (GRIMA et al., 2008).

Estudos com indivíduos saudáveis, realizados por Wolkeinstein et al. (2014) e Sanchez et al. (2016) verificaram que uma inibição do dlPFC esquerdo leva a uma dificuldade do processamento de conteúdos de afeto negativo, assim como uma estimulação anódica de dlPFC direito com cátodo supraorbital contralateral leva a uma deficiência atencional. Tais achados corroboram a proposta de assimetria pré-frontal nos quadros depressivos, no que tange ao desenvolvimento de condições/sintomas também presentes no TDM.

Desse modo, a aplicação de ETCC anódica sobre dlPFC esquerdo encontra respaldo nos achados neurofisiopatológicos da literatura, assim como aqueles estudos que posicionaram o cátodo sobre dlPFC direito, com vistas a inibição dessa região, em complemento a estimulação anódica, já que a área de estimulação catódica variou nos estudos e o posicionamento em outros locais, que não dlPFC direito, também produziu respostas.

#### **4.2 Intensidade da corrente:**

A intensidade de corrente nos estudos variou de 0,5mA até 2mA. Não encontramos correlação entre a ausência ou presença de resposta antidepressiva associada a essa variável. Mesmo no estudo de Pavlova, Menshikova e Semenov (2018), com estimulação de 0,5mA combinada com sertralina, houve melhora clínica significativa, sendo maior para o grupo de maior tempo de estimulação (30 minutos). Os estudos que não apontam efeito adicional pelo uso de ETCC, mesmo com corrente maiores (2mA).



### **4.3 Número de sessões:**

As sessões variaram amplamente em número, desde 5 até 22 sessões. A distribuição foi bimodal, com três estudos realizando 10 sessões, e três estudos realizando 12 sessões. Mesmo o estudo de Segrave et al. (2014), com apenas 5 sessões, mostrou, após 3 semanas de acompanhamento, efetividade do tratamento combinado (ETCC + CCT) em relação aos tratamentos isolados (ETCC + CCT sham ou ETCC sham + CCT).

### **4.4 Associação com farmacoterapia:**

Os estudos clínicos utilizando associação da ETCC a farmacoterapia empregaram ISRS (Sertralina e Escitalopram).

O trabalho que apresentou resultados mais significativos foi a pesquisa SELECT-TDCS (BRUNONI et al., 2013), que mostrou resposta mais rápida e mais efetiva na combinação de terapias (Sertralina + ETCC ativa), além de uma equivalência de resposta entre ETCC e sertralina e melhores resultados da técnica de neuroestimulação do que o placebo. O protocolo envolveu 120 pacientes, randomizados em 4 grupos: Grupo 1 – simulação de ETCC + placebo oral; Grupo 2 – simulação de ETCC + sertralina; Grupo 3 – ETCC ativa + placebo oral; Grupo 4 – ETCC ativa + sertralina.

A combinação de neuroestimulação com Sertralina também foi descrita como mais significativa como tratamento por Pavlova, Menshikova e Semenov (2017), porém dependente de tempo, de forma que o grupo com maior tempo/sessão (30 minutos) teve melhores resultados que o grupo de menor tempo (20 minutos) e que a estimulação simulada, mesmo utilizando menor intensidade de corrente elétrica (0,5mA). A dose de sertralina em ambos os estudos foi a mesma (50mg/dia).

Embora o estudo de Brunoni et al. (2017) não tenha incluído grupo de combinação de ETCC ativa com farmacoterapia, a ETCC se mostrou mais efetiva que o placebo, porém menos efetiva que o escitalopram. Nesse estudo, 202 pacientes adultos com TDM foram divididos em três grupos: Grupo 1 – ETCC ativa + placebo oral; Grupo 2 - simulação de ETCC + escitalopram; Grupo 3 - simulação de ETCC + placebo oral. As estimulações pré-frontais (ânodo e cátodo em F3 e F4, respectivamente) ocorreram em duas etapas: nos primeiros 15 dias úteis, as aplicações eram diárias e, após isso, prosseguiram por 7 semanas em aplicações semanais, sendo realizadas por 30 minutos com 2mA. A dose de escitalopram no primeiro período foi de 10mg/dia prosseguindo na segunda etapa para 20mg/dia.

#### 4.5 Associação com terapia cognitiva ou psicoterapia:

O treinamento ou terapia cognitiva e psicoterapia associadas à ETCC mostraram resultados contraditórios na literatura. O estudo realizado por Segrave et al. (2014) sugeriu potencialização do efeito pela combinação de técnicas e efeitos cognitivos positivos. Os demais estudos, contudo, não encontraram uma melhora adicional pela ETCC, com exceção de Khayyer et al. (2018), que utilizou psicoterapia positiva combinada com ETCC em um dos grupos, e encontrou melhora clínica e de indicadores de otimismo e esperança. No entanto, este estudo apresenta um viés de seleção, uma vez que teve sua amostra constituída unicamente por mulheres, além do baixo número de pacientes em cada grupo (3), ausência de controle e ausência de testes estatísticos que pudessem atestar a significância dos resultados.

Os dois estudos que utilizaram terapia cognitivo comportamental presencial (NORD et al., 2019) ou computadorizada (WELCH et al., 2019) não encontraram melhora adicional pela ETCC. Enquanto Welch et al (2019) realizaram 3 sessões/semana e não conseguiram estabelecer comparações entre os grupos pelo baixo número de voluntários, Nord et al (2019) realizaram apenas 1 sessão/semana/8 semanas com TCC após a ETCC (1mA, 20 minutos).

Em relação à modalidade terapêutica mais comumente encontrada nos estudos avaliados, destacamos o treinamento ou terapia de controle cognitivo, empregada por três trabalhos: Segrave et al. (2014), Brunoni et al. (2014) e Vanderhasselt et al. (2015). No entanto, houve uma diferença na aplicação dessa terapia entre os estudos, sendo que Segrave et al. (2014), o único que mostrou uma efetividade da combinação terapêutica, mesmo com apenas 5 sessões, foi também o único a utilizar duas tarefas cognitivas simultâneas com ETCC, uma adaptação do PSAT (*Paced Serial Addition Task*) e um paradigma modificado do WAT (*Wells Attentional Training*). Os demais autores utilizaram apenas a tarefa PSAT adaptada. Brunoni et al. (2014), embora não encontraram melhora significativa, verificaram uma tendência a melhora superior no grupo com terapia combinada. Neste ponto, é importante salientar que o estudo teve um alto número de desistências por parte dos voluntários, o que poderia levar a resultados falso-negativos.

. Sabe-se que tais tarefas de treinamento de controle cognitivo estão relacionadas a recrutamento funcional de dlPFC e, portanto, de circuitos relacionados ao controle cognitivo, especialmente para as informações negativas (KOSTER et al., 2017). Portanto, a ETCC concomitante a atividades de treinamento cognitivo, pode ter sua ação aumentada, especialmente em dlPFC esquerdo, onde posiciona-se o ânodo em F3. Tal observação é possível

tanto a partir dos resultados *in vivo* analisados, quanto a partir dos paralelos estabelecidos *in vitro* por Rahman et al. (2017), que verificaram, pela atividade cerebral em cérebros de ratos, a amplificação do campo elétrico gerado pela neuroestimulação, em um funcionamento cooperativo entre área estimulada e regiões adjacentes conectadas.

## 5 CONCLUSÃO

Baseado no conjunto de estudos avaliados, verifica-se que a ETCC anódica em córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC) tem efeitos antidepressivos significativos para manejo do TDM, sendo este efeito semelhante ou menor que fármacos antidepressivos comumente utilizados na prática clínica, mas superiores ao placebo ou estimulação simulada. Além do mais, os estudos analisados indicam que os efeitos antidepressivos da ETCC podem ser potencializados por associação de tratamentos, principalmente com a sertralina. Atividades de estímulos cognitivos também podem melhorar os efeitos antidepressivos, embora mais estudos, com maior número de voluntários, possam sustentar melhor essa hipótese. Assim, ainda restam questões pouco compreendidas ou controversas a respeito do uso da ETCC, o que impedem, até o momento, um maior uso dessa técnica, que é de fácil aplicação e baixo custo, como alternativa ou complemento ao tratamento convencional.

## 6 REFERÊNCIAS:

ARUL-ANANDAM, Abraham P.; LOO, Colleen. Transcranial direct current stimulation: A new tool for the treatment of depression?. **Journal of Affective Disorders**, v. 177, n. 3, p. 137-145, out./2009.

ASSOCIATION, American Psychiatric. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-5®**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 155-188.

BARLOW, David H.. **Manual clínico dos transtornos psicológicos: Tratamento passo a passo**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

BARROS, M. B. D. A. et al. Depressão e comportamentos de saúde em adultos brasileiros : PNS 2013. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, p. 1-10, jun./2017.

BERLIM, Marcelo T.; NETO, Vitor Dias; TURECKI, Gustavo. Estimulação transcraniana por corrente direta: uma alternativa promissora para o tratamento da depressão maior?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, p. 34-38, abr./2009.

BRUNONI, A. et al. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: a randomized, double-blinded, controlled trial.. **Journal of Affective Disorders**, v. 162, p. 43-49, jun./2014.

- BRUNONI, A. et al. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study: Results From a Factorial, Randomized, Controlled Trial. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 383-391, mar./2013.
- BRUNONI, A. R. et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression.. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, p. 2523-2533, jun./2017.
- CSIFCSÁKA, G. et al. Effects of transcranial direct current stimulation for treating depression: A modeling study. **Journal of Affective Disorders**, v. 234, p. 164-173, jul./2018.
- DEAN, Jason; KESHAVAN, Matcheri. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 27, p. 101-111, jun./2017.
- EDWARDS, C. A. et al. Neurostimulation Devices for the Treatment of Neurologic Disorders. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 92, n. 9, p. 1427-1444, set./2017.
- GRIMMA, S. et al. Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment:: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 63, n. 4, p. 369-376, fev./2008.
- KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J.. *Farmacologia Básica e Clínica*. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 521-541
- KHAYYER *et al.* Transcranial direct current stimulation based on quantitative electroencephalogram combining positive psychotherapy for major depression.. **Journal of Integrative Neuroscience**, England, v. 17, n. 2, p. 89-96, ago./2018.
- KIM, Yong Ku; WON, Eunsoo. The influence of stress on neuroinflammation and alterations in brain structure and function in major depressive disorder. **Behavioural Brain Research** Volume, v. 329, n. 1111, p. 6-11, jun./2017.
- KOENIGS, Michael; GRAFMAN, Jordan. The functional neuroanatomy of depression:: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. **Behavioural Brain Research**, v. 201, n. 2, p. 239-243, ago./2009.
- KOSTER, E. H. W. et al. Cognitive control interventions for depression: A systematic review of findings from training studies. **Clinical Psychology Review**, v. 53, p. 79-92, abr./2017.
- LEE, J. C. et al. Transcranial Direct Current Stimulation: Considerations for Research in Adolescent Depression. **Frontiers in psychiatry**, v. 8, p. 1-9, jun./2017.
- LIU, W. et al. The Role of Neural Plasticity in Depression:: From Hippocampus to Prefrontal Cortex.. **Neural Plasticity**, v. 2017, p. 1-12, jan./2017.
- MENNEN, Anne C; NORMAN, Kenneth A; TURK-BROWNE, Nicholas B. Attentional bias in depression: understanding mechanisms to improve training and treatment. **Current Opinion in Psychology**, v. 29, p. 266-273, out./2019.
- MÉNARD, C.; HODES, G. E.; RUSSO, S. J.. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. **Neuroscience**, v. 321, p. 138-162, mai./2016.

NORD *et al.* Neural predictors of treatment response to brain stimulation and psychological therapy in depression : a double-blind randomized controlled trial.. **Neuropsychopharmacology**, England, v. 44, n. 9, p. 1613-1622, abr./2019.

PAVLOVA, Elena L.; MENSHIKOVA, Alexandra A.; SEMENOV, Roman V.. Transcranial direct current stimulation of 20- and 30-minutes combined with sertraline for the treatment of depression. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 82, p. 31-38, mar./2018.

RAHMAN, A. et al. Direct current stimulation boosts synaptic gain and cooperativity in vitro. **The Journal of Physiology**, v. 595, n. 11, p. 3535-3547, abr./2017.

ROSA, Moacyr Alexandro; ROSA, Marina Odebrecht. **Fundamentos da eletroconvulsoterapia**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

SANCHEZ, A. et al. Effects of tDCS over the right DLPFC on attentional disengagement from positive and negative faces: An eye-tracking study. **Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 1027-1038, dez./2016.

SEGRAVE, R. A. et al. Concurrent Cognitive Control Training Augments the Antidepressant Efficacy of tDCS: A Pilot Study. **Brain Stimulation**, v. 7, n. 2, p. 325-331, abr./2014.

Swedish Council on Health Technology Assessment. **Treatment of Depression: A Systematic Review (Summary and conclusions)**. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2004 Mar. SBU Yellow Report No. 166/1+2+3.

VANDERHASSELT, M. et al. Transcranial electric stimulation and neurocognitive training in clinically depressed patients: a pilot study of the effects on rumination.. **Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 57, p. 93-99, mar./2015.

WELCH *et al.* Feasibility of Computerized Cognitive-Behavioral Therapy Combined With Bifrontal Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Major Depression.. **Neuromodulation**, Copyright (C) 2019 Blackwell Publishing Ltd., v. 22, n. 8, p. 898-903, ago./2018,

WOLKENSTEIN, L. et al. Induction of a depression-like negativity bias by cathodal transcranial direct current stimulation.. **Cortex**, v. 59, p. 103-112, out./2014.

World Health Organization, editor. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: WHO; 2017.

ÇAKIR, Sibel; ÇAGLAR, Nuran. Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Mood Disorders: One-Year Follow-up. **Nöropsikiyatri Arsivi**, v. 54, n. 3, p. 196-201, set./2017.

## 7 ANEXOS:

**Tabela 1** - Descrição dos trabalhos selecionados que utilizaram no protocolo de pesquisa a associação entre ETCC e modalidades psicoterapia ou treinamento cognitivo.

Autor	Ano	Modalidade de estudo	Amostra	Grupos	Montagem	Intensidade de corrente	Tempo da sessão	Número de sessões	Associação/parte do protocolo	Resultado
Segrave et al.	2014	Estudo clínico randomizado controlado	27 adultos	1) ETCC + TCC 2) sham + TCC 3) ETCC + sham	Ânodo - F3 Cátodo - F8	2mA	24 min	5 sessões 1/dia 5 dias	Treinamento de controle cognitivo simultâneo	Melhora clínica e cognitiva
Brunoni et al.	2014	Estudo clínico randomizado controlado	37 adultos	1) sham + TCC 2) ETCC + TCC	Ânodo - F3 Cátodo - F4	2mA	30 min	10 sessões 5/semana 2 semanas	Treinamento de controle cognitivo simultâneo	Sem diferença clínica entre os grupos
Vanderhasselt et al.	2015	Estudo clínico randomizado controlado	33 adultos	1) sham + TCC 2) ETCC + TCC	Ânodo - F3 Cátodo - F4	2mA	30 min	10 sessões 5/semana 2 semanas	Treinamento de controle cognitivo simultâneo	ETCC não acrescentou efeitos adicionais
Khayyer et al.	2018	Estudo clínico randomizado não controlado	9 mulheres	1) ETCC 2) PP 3) ETCC + PP	Ânodo - F3 ou F4 Cátodo - Fz ou EC	1,5mA	15 min	12 sessões 3/semana 4 semanas	Psicoterapia positiva	Melhora clínica e de indicadores de esperança e otimismo
Welch et al.	2019	Estudo clínico	14 adultos	1) ETCC + eCBT 2) sham + eCBT	Ânodo - F3 Cátodo - F4	2mA	30 min	12 sessões 3/semana 4 semanas	eCBT simultânea	Redução de sintomas em ambos os grupos compração não possível
Nord et al.	2019	Estudo clínico randomizado controlado	39 adultos	1) ETCC + CBT 2) sham + CBT	Ânodo - F3 Cátodo - DI	1mA	20 min	8 sessões 1/semana 8 semanas	Terapia Cognitivo-comportamental após	Sem diferença entre os grupos

ETCC - Estimulação elétrica transcraniana; CCT - *cognitive control training* (treinamento de controle cognitivo) ; PP - Psicoterapia positiva; CBT - *Cognitive behavioral therapy* (terapia cognitivo comportamental) ; F3 - córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; F4 - córtex pré-frontal dorsolateral direito; Fz - região frontal superior; EC – extra cefálico; DI - deltoide ipsilateral.

**Tabela 2** - Descrição dos trabalhos selecionados que utilizaram farmacoterapia no protocolo de pesquisa em comparação e/ou associação com ETCC.

Autor	Ano	Modalidade de estudo	Amostra	Grupos	Montagem	Intensidade de corrente	Tempo da sessão	Número de sessões	Associação	Resultado
Brunoni et al.	2013	Estudo clínico, randomizado e controlado	120 adultos	1) Sham + placebo 2) Sham + sertralina 3) ETCC + placebo 4) ETCC + sertralina	Ânodo - F3 Cátodo F4	2mA	30 min	12 sessões 5/semana 2 semanas + 1/15 dias 2 sessões	50mg de Sertralina	ETCC melhor que placebo e equivalente a sertralina ETCC + Sertralina superior e com resposta mais rápida
Brunoni et al.	2017	Estudo clínico, randomizado e controlado	245 adultos	1) Sham + placebo 2) Sham + Escitalopram 3) ETCC + placebo	Ânodo - F3 Cátodo - F4	2mA	30 min	22 sessões 5/semana 3 semanas + 1/semana 7 semanas	Escitalopram 10mg/dia até 3ª semana + 20mg/dia posteriormente	ETCC melhor que placebo. Escitalopram melhor que ETCC
Pavlova; Menshikova; Semenov	2018	Estudo clínico	69 adultos	1) ETCC + farmacoterapia 2) ETCC + farmacoterapia 3) Sham + farmacoterapia	Ânodo - F3 Cátodo - ASD	0,5mA	20 ou 30 min	10 sessões 5/semana 2 semanas	50mg de Sertralina	Melhora clínica significativamente maior no grupo de 30 e 20 min. Grupo de 30 min com melhora significativamente maior que 20 min

ETCC - estimulação elétrica transcraniana; F3 - córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo; F4 - córtex pré-frontal dorsolateral direito; ASD - área supraorbital direita.