

# Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: atualização

Non-invasive brain stimulation in clinical practice: update

Vitor Breseghello Cavenaghi<sup>1</sup>, Vitor Serafim<sup>1</sup>, Michele Devido-Santos<sup>2</sup>, Marcel Simis<sup>3</sup>, Felipe Fregni<sup>4</sup>, Rubens José Gagliardi<sup>5</sup>

## Resumo

As técnicas de estimulação cerebral não-invasivas, sobretudo a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), têm chamado a atenção de pesquisadores e profissionais da área da saúde, fato demonstrado pelo expressivo aumento no número de publicações sobre o assunto nos últimos anos. O objetivo deste artigo é, portanto, apresentar uma atualização sobre estimulação cerebral não-invasiva a partir de uma revisão e discussão utilizando artigos indexados no Medline, publicações do Conselho Federal de Medicina (CFM) e Food and Drug Administration (FDA). Experimentalmente tanto a EMT quanto a ETCC têm sido usadas para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas como a doença de Parkinson, epilepsia, dor neuropática, demências, depressão, sequelas de acidente vascular cerebral (AVC), esquizofrenia e mapeamento cirúrgico. Recentemente o CFM reconheceu o uso clínico da EMT em casos de depressão, alucinações auditivas de esquizofrenias e para o mapeamento cerebral cirúrgico (Resolução nº 1.986, de 22 de março de 2012). A EMT e a ETCC apresentam potencial para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, justificando e fazendo

necessário a realização de mais estudos para a compreensão e adequação das técnicas na prática clínica.

**Descritores:** Estimulação magnética transcraniana, Estimulação elétrica, neuropsiquiatria, Medicina física, Equipamentos e provisões

## Abstract

Non-invasive brain stimulation techniques, mainly transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) have been calling the attention of researchers and health care professionals as we can see by the expressive increase in the number of publications on this subject over the past few years. On that account the aim of this article is to provide an update about non-invasive brain stimulation by reviewing and discussing articles indexed in Medline, Conselho Federal de Medicina (CFM) and Food and Drug Administration (FDA) publications. Experimentally TMS and tDCS have been studied in the treatment of neuropsychiatric diseases such as Parkinson, epilepsy, pain, dementia, depression, stroke, schizophrenia and brain mapping. Lately, the CFM recognized the clinical use of TMS in cases of depression, auditory hallucinations in schizophrenia and brain mapping for surgeries (Resolution nº 1.986, march 22, 2012). TMS and tDCS have a potential for the treatment of neurological and psychiatric diseases, justifying and making necessary the conduction of more studies to the understanding and adequacy of these techniques to the clinical practice.

**Key-words:** Transcranial magnetic stimulation, Electric stimulation, Neuropsychiatry, Physical medicine, equipment and supplies

## Introdução

A estimulação cerebral não-invasiva inclui, sobretudo, duas técnicas: a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). A EMT é uma técnica de estimulação cerebral não-invasiva que funciona a partir do posicionamento de uma bobina sobre o crânio do

1. Acadêmico do 3º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

2. Professora Instrutora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Curso de Graduação em Fonoaudiologia

3. Fellow Researcher da Harvard Medical School e doutorando da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

4. Professor Associado e Diretor do Laboratory of Neuromodulation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School

5. Professor titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Clínica Médica

**Trabalho realizado:** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. Ambulatório de Neurologia

**Endereço para correspondência:** Vitor Breseghello Cavenaghi. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Ambulatório de Neurologia. Rua Cesário Mota Júnior, 112, Vila Buarque - 01221-020 - São Paulo, SP - Brasil. Telefone: (11) 2176-7232. E-mail: cavenaghi.vb@gmail.com

sujeito alvo no local correspondente à região cortical de interesse<sup>(1)</sup>. As primeiras publicações indexadas no Medline em EMT são de 1987 e recentemente o interesse pela técnica tem aumentado em virtude dos resultados apresentados em experimentos resultando no reconhecimento pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) para uso clínico em depressão, alucinações auditivas de esquizofrenias e para o mapeamento cerebral cirúrgico<sup>(2)</sup>.

Enquanto na ETCC são utilizados dois eletrodos (um cátodo e um anodo) e um gerador alimentado por bateria para a aplicação de uma corrente contínua de amplitude de até 2mA no escalpo, de acordo com a região e estímulos objetivados<sup>(3)</sup>. O primeiro estudo em ETCC foi conduzido em 1998<sup>(4)</sup> e o interesse pela técnica e o baixo custo para a sua realização tem levado ao seu uso experimental em diferentes áreas da neurologia e psiquiatria.

Tanto na EMT quanto na ETCC diferentes regiões do cérebro podem ser estimuladas ou inibidas, a nível cortical, podendo ter repercussões subcortais, envolvendo vias glutamatérgicas e fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF)<sup>(5)</sup>, e efeitos de modulação cerebral, gerando, a nível neuronal, potenciação de longa duração (LTP) ou depressão de longa duração (LTD)<sup>(6)</sup>.

Em decorrência do crescente interesse da comunidade científica pelas técnicas de EMT e ETCC e do recente reconhecimento da EMT pelo CFM para uso clínico o objetivo deste artigo é apresentar uma atualização sobre EMT e ETCC.

## Método

Apresentação de atualização sobre ETCC e EMT fazendo uso de artigos indexados no Medline, regulamentações do CFM e *Food and Drug Administration* (FDA).

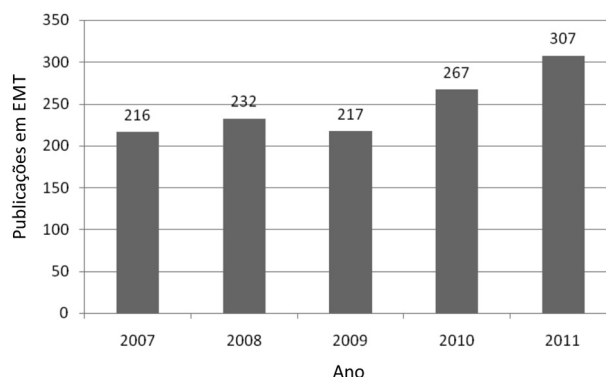
## EMT

Na EMT a bobina posicionada sobre o escalpo do paciente, na região correspondente a porção cortical de interesse, recebe do aparelho estimulador uma corrente elétrica alternada elevada e breve, de frequência e intensidade que podem variar<sup>(1)</sup>, assim a mudança na orientação da corrente elétrica dentro da bobina gera um campo magnético que atravessa o relativo isolamento da pele, osso e meninges atingindo o córtex cerebral. Esse campo magnético gera uma corrente elétrica no córtex, que se restringe a aproximadamente 3cm<sup>2</sup> e 2cm de profundidade, variando com a geometria e forma da bobina<sup>(7,8)</sup>. A corrente induzida despolariza neurônios e pode gerar potenciais de ação, dependendo da orientação dos neurônios e intensidade

de da corrente elétrica gerada<sup>(1)</sup>.

A EMT pode ser utilizada em pulso magnético único ou como sequência de pulsos de frequência pré-determinada, sendo essa última forma denominada estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). Assim, é possível modificar a excitabilidade cortical, estimulando os neurônios, quando a frequência é maior que 1 Hz, ou inibindo-os, quando a frequência é menor que 1 Hz<sup>(9,10)</sup>.

Experimentalmente tem sido usada para o tratamento de doenças neuropsiquiátricas como a doença de Parkinson<sup>(11)</sup>, epilepsia<sup>(12,13)</sup>, dor neuropática<sup>(14)</sup>, demência<sup>(15)</sup>, depressão<sup>(16,17)</sup>, além das sequelas de acidente vascular cerebral (AVC)<sup>(18,19)</sup>, esquizofrenia<sup>(20,21)</sup> e mapeamento cirúrgico<sup>(22)</sup>. O número de pesquisas envolvendo a EMT vem crescendo a cada ano, o que reflete no número de artigos publicados e indexados no Medline (Gráfico 1).



**Gráfico 1** - Número de trabalhos publicado por ano indexados no Medline (de 2007 a 2011). Palavra-chave utilizada: transcranial magnetic stimulation.

No tratamento de depressão maior resistente, com falha em terapia medicamentosa, 301 pacientes participaram de estudo placebo-controlado e receberam EMTr ou estimulação placebo, apresentaram resultados positivos, estatisticamente relevantes e duradouros após 24 semanas de acompanhamento aqueles que receberam a EMTr<sup>(16)</sup>. Recentemente, em 2012, também se verificou que a EMTr teve impactos positivos em 18 pacientes com quadro de depressão avaliados a partir da escala da Escala de Depressão de Hamilton ( $p < 0,001$ )<sup>(17)</sup>.

No caso da esquizofrenia com presença de alucinações auditivas, 38 pacientes receberam EMTr por 20 minutos na região têmporo-parietal, duas vezes ao dia, durante 6 dias, a uma frequência de 1Hz e 90% do potencial motor evocado e apresentaram diminuição na frequência de alucinações visuais na Escala de Hoffman<sup>(20)</sup>. Bagati et al, em 2009, usaram parâmetros semelhantes, também encontraram resultados positivos avaliados a partir da Escala de Hoffman<sup>(17)</sup>.

A EMT permite também o mapeamento somatópico pré-cirúrgico não-invasivo e o planejamento de procedimentos invasivos, como concluiu Kantelhardt et al (2010)<sup>(18)</sup> após estudo em 5 pacientes. Isso ganha importância uma vez que a forma e a exata localização da região motora cortical correspondente a determinada região do corpo varia de indivíduo a indivíduo e ainda condições patológicas podem causar distorções na localização das regiões motoras podendo, inclusive, mudá-las para outras regiões<sup>(23)</sup>.

Alguns efeitos adversos também foram relatados em estudos de 2011, incluindo indução de crise convulsiva<sup>(24,25)</sup>, desconforto e cefaleia<sup>(26)</sup>, sendo o efeito adverso mais comum a cefaleia, e o mais grave a crise convulsiva, que varia dependendo do parâmetro de estimulação utilizado, com maior risco para EMT com pulsos repetitivos de alta frequência. Para tal situação o risco estimado é de 1,4% em pacientes epiléticos e menos de 1% para normais, a partir de dados estimados por Rossi et al em 2009<sup>(27)</sup>.

Atualmente a EMT é aprovada pelo FDA para uso clínico nos EUA em pacientes com quadro de depressão maior que falharam na resposta de ao menos uma terapia antidepressiva e que não estão em uso de nenhuma medicação antidepressiva<sup>(28)</sup>.

## ETCC

Outra técnica de estimulação cerebral não-invasiva que tem sido usada experimentalmente é a ETCC, capaz de modular a excitabilidade cortical usando correntes elétricas contínuas de baixa intensidade com o posicionamento de eletrodos no escalpo do paciente. Apresenta indicações terapêuticas semelhantes à EMT, no entanto tem a vantagem de ser uma técnica mais simples, portátil, de baixo custo, com controle placebo confiável e efeitos adversos raros e pouco significativos. Assim como a EMT, a ETCC é indolor e com efeitos adversos considerados leves, embora frequentes, sendo os mais comuns prurido e formigamento no local da aplicação, cefaléia, sensação de queimação e desconforto<sup>(29)</sup>. Diferentemente da EMT essa não gera despolarização neuronal, sendo o risco de crise convulsiva pouco provável, não existindo relatos até o momento. Os efeitos biológicos ocorrem devido a mudanças relacionadas aos potenciais de repouso das membranas, levando a despolarização ou hiperpolarização neuronais e da polaridade aplicada: estimulação catódica diminui a excitabilidade cortical, enquanto a anódica a aumenta<sup>(30,31)</sup>.

Dois eletrodos esponjosos (20-35 cm<sup>2</sup>) são conectados a um gerador alimentado por baterias, capaz de gerar correntes contínuas com amplitudes de até 2 mA. Os eletrodos são então embebidos em gel condutor ou solução salina e posicionados sobre o escalpo,

mantidos no lugar por aparatos de borracha. Assim, os efeitos da ETCC dependem fundamentalmente da montagem dos eletrodos (áreas em que são posicionados) e dos parâmetros da estimulação (intensidade da corrente e duração da estimulação), e podem tanto estimular (aumentando a excitabilidade cortical), quanto inibir (diminuindo a excitabilidade cortical) regiões cerebrais de acordo com o interesse e estratégia propostos<sup>(32)</sup>.

Originalmente desenvolvida nos anos 1950 a ETCC tem sido recentemente redescoberta e seus efeitos investigados<sup>(33)</sup>. Embora ainda não aprovada para uso terapêutico em nenhum país, pesquisas mostram que essa técnica pode ter resultados positivos para o tratamento de dores crônicas<sup>(34,35)</sup>, depressão<sup>(36,37)</sup>, doença de Parkinson e distonia<sup>(38,39)</sup>, doença de Alzheimer<sup>(40,41)</sup>, sequelas de AVC<sup>(42,43)</sup>, epilepsia<sup>(44,45)</sup>, entre outros. O número de publicações sobre ETCC também vem crescendo como ilustra o Gráfico 2.

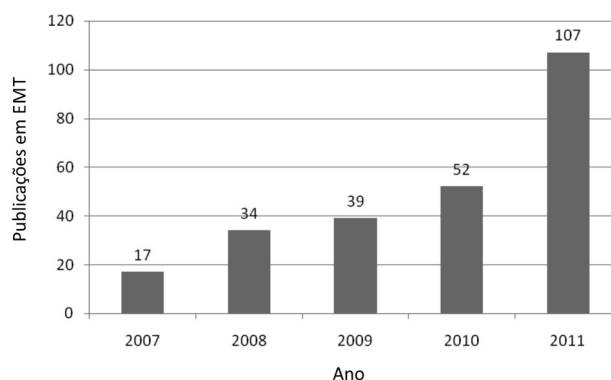


Gráfico 2 - Número de trabalhos publicado por ano indexados no Medline (de 2007 a 2011). Palavra-chave utilizada: transcranial direct current stimulation.

## Discussão

Nos EUA o interesse científico e clínico da EMT tem aumentado a cada ano, sendo um dos fatores que influenciaram a aprovação pelo FDA<sup>(28)</sup>. Fenômeno semelhante é esperado no Brasil, sobretudo após o reconhecimento da técnica pelo CFM<sup>(2)</sup>.

O que dificulta a compreensão da eficácia das técnicas de estimulação cerebral não-invasiva são os diferentes parâmetros utilizados nos estudos, tanto para a estimulação quanto para a avaliação dos resultados, bem como o número pequeno de pacientes que compõe os grupos de estudo. Mesmo os parâmetros indicados pelo CFM<sup>(2)</sup> não são uma unanimidade.

Com relação aos efeitos adversos, apesar de importantes como crises convulsivas (no caso da EMT)<sup>(24,25)</sup>, eles se resumem a alguns relatos na literatura, em meio a inúmeros estudos conduzidos pelo mundo. Como segurança, no entanto, o CFM restringe sua aplicação

a serviços com capacidade para manejo imediato de complicações, com a possibilidade, por exemplo, de intubação orotraqueal<sup>(2)</sup>. Ainda, com relação ao desconforto e ao som emitido pelo aparelho de EMT<sup>(26)</sup>, pode-se realizar o manejo e dificilmente esses fatores são impeditivos ou restritivos às essas técnicas.

Com relação aos custos da EMT, apesar de o aparelho de EMT ter um custo mais elevado quando comparado ao aparelho de ETCC, em estudo comparando apenas custos de terapias aprovadas pelo FDA para o tratamento de depressão maior resistente a medicação, dentre elas eletroconvulsoterapia (ECT), EMT, estimulação do nervo vago e estimulação cerebral profunda (não aprovada pelo FDA), a EMT mostrou o menor custo<sup>(46)</sup>. Aliado a isso deve se considerar que a EMT é uma técnica que não requer anestesia ou procedimento invasivo para sua realização. Em contrapartida, estudos devem ser conduzidos para se comparar o efeito a longo prazo da EMT com relação a outras terapias, e mesmo com relação à ETCC, que tem um custo menor inclusive do que a EMT.

O aparelho utilizado na realização da ETCC tem um preço estimado menor do que US\$100,00<sup>(47)</sup>. Além disso, o aparelho pode ser utilizado em vários pacientes, portanto gastos adicionais estão relacionados com eventual manutenção e com cloreto de sódio a 0,9%, cerca de 20 ml por paciente por sessão de 20 minutos.

Ainda, tendo em vista o caráter experimental de ambas as técnicas para o tratamento de muitas desordens neuro-psiquiátricas, deve ser abordada a questão ética. É importante salientar a importância da explicação do estudo para os sujeitos da pesquisa que venham a ser convidados para a aplicação da EMT ou ETCC em caráter experimental, de seus objetivos e eventuais riscos. A obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), é pré-condição para a realização dos estudos e deve ser obtido do sujeito da pesquisa, ou de seu responsável legal, com habilidade de tomar decisões antes do indivíduo ser submetido a qualquer procedimento experimental<sup>(48)</sup>.

Tanto a EMT como a ETCC são técnicas complexas que exigem o domínio do manuseio dos aparelhos, locais de aplicação e posicionamento de eletrodos e bobinas, intensidade, frequência, intervalo e duração da estimulação. Isso limita a velocidade da expansão da utilização dessas técnicas, uma vez que os profissionais que venham a utilizar as mesmas também devem ser experimentados nos referidos fatores.

## Conclusão

A EMT é uma nova ferramenta terapêutica com indicações específicas e embora presente, juntamente com a ETCC, potencial para o tratamento de outras

desordens neurológicas e psiquiátricas, ainda é necessária a realização de mais estudos para a compreensão e adequação das técnicas na prática clínica.

## Referências Bibliográficas

1. ZPascual-Leone A. Handbook of transcranial magnetic stimulation. London: Oxford University Press; 2002.
2. Conselho Federal de Medicina. Resolução no 1.986, de 22 de março de 2012. [on line]. Diário Oficial da União. Seção 1, n.84, 2 de maio de 2012. p. 88. [Acesso 11 mai 2012]. Disponível em: <http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=88&data=02/05/2012>.
3. Zaghi S, Heine N, Fregni F. Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag.* 2009; 2:339-52.
4. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport.* 1998; 9:2257-60.
5. Gersner R, Kravetz E, Feil J, Pell G, Zangen A. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. *J Neurosci.* 2011; 31:7521-6.
6. Nitzan Tensor and Leonardo G. Cohen. Using repetitive transcranial magnetic stimulation to study the underlying neural mechanisms of human motor learning and memory. *J Physiol.* 2011; 589:21-8.
7. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature.* 2000; 406:147-50.
8. Maeda F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology.* 2003;168:359-76.
9. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15:333-43.
10. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997;48:1398-403.
11. Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, Pal N, Luckenbaugh DA, Schneider L, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 2011;15:76:601-9.
12. Sun W, Fu W, Mao W, Wang D, Wang Y. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Clin EEG Neurosci.* 2011;42:40-4.
13. Bae EH, Theodore WH, Fregni F, Cantello R, Pascual-Leone A, Rotenberg A. An estimate of placebo effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011; 20:355-9.
14. Lefaucheur JP, Ayache SS, Sorel M, Farhat WH, Zouari HG, Ciampi de Andrade D, et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: Influence of theta burst stimulation priming. *Eur J Pain.* 2012; 16:1403-13.
15. Brigo F. Occipital transcranial magnetic stimulation in dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry.* 2012; 200:345.
16. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, Solvason HB, Sampson SM, McDonald WM, et al. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimul.* 2010; 3:187-99.



17. Gedge L, Beudoin A, Lazowski L, du Toit R, Jokic R, Milev R. Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression. *Front Psychiatry*. 2012; 3:12.
18. Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, Abo M. Comparison of the Effects of High- and Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Hemiparesis in the Early Phase of Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Dec 14. [Epub ahead of print].
19. Lioumis P, Mustanoja S, Bikmullina R, Vitikainen AM, Ki i D, Salonen O, et al. Probing modifications of cortical excitability during stroke recovery with navigated transcranial magnetic stimulation. *Top Stroke Rehabil*. 2012;19:182-92.
20. Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, Westenbroek HM, Jenner JA, Slooff CJ, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2009; 114:172-9.
21. Bagati D, Nizamie SH, Prakash R. Effect of augmentatory repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in schizophrenia: randomized controlled study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009; 43:386-92.
22. Kantelhardt SR, Fadini T, Finke M, Kallenberg K, Siemerkerus J, Bockermann V, et al. Robot-assisted image-guided transcranial magnetic stimulation for somatotopic mapping of the motor cortex: a clinical pilot study. *Acta Neurochir*. 2010; 152:333-43.
23. Lehericy S, Duffau H, Cornu P, Capelle L, Pidoux B, Carpentier A, et al. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. *J Neurosurg*. 2000; 92:589-98.
24. Hu SH, Wang SS, Zhang MM, Wang JW, Hu JB, Huang ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced seizure of a patient with adolescent-onset depression: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2011; 39:2039-44.
25. Kratz O, Studer P, Barth W, Wangler S, Hoegl T, Heinrich H, et al. Seizure in a nonpredisposed individual induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation. *J ECT*. 2011; 27:48-50.
26. Croarkin PE, Wall CA, King JD, Andrew Kozel F, Daskalakis ZJ. Pain during transcranial magnetic stimulation in youth. *Innov Clin Neurosci*. 2011; 8:18-23.
27. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-39.
28. USA. Food and Drug Administration. Guidance for industry and FDA Staff - Class II Special Controls Guidance Document: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) systems. Document issued on: July 26, 2011. [on line]. Available from: [http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guidance Documents/ucm265269.htm#1](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm265269.htm#1) [2012 May 11].
29. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14:1133-45.
30. Brunoni AR, Teng CT, Correa C, Imamura M, Brasil-Neto JP, Boechat R, et al. Neuromodulation approaches for the treatment of major depression: challenges and recommendations from a working group meeting. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010; 68:433-51.
31. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000; 527:633-9.
32. Zaghi S, Heine N, Fregni F. Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag*. 2009; 2:339-52.
33. Geddes LA. Optimal stimulus duration for extracranial cortical stimulation. *Neurosurgery*. 1987; 20:94-9.
34. Plow EB, Pascual-Leone A, Machado A. Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non cancerous pain. *J Pain*. 2012; 13:411-24.
35. Zaghi S, Thiele B, Pimentel D, Pimentel T, Fregni F. Assessment and treatment of pain with non-invasive cortical stimulation. *Restor Neurol Neurosci*. 2011;29:439-51.
36. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2012; 200:52-9.
37. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2012;12:1-10.
38. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, Wassermann EM, Li X, Considine E, Hallett M. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:1105-11.
39. Grüner U, Eggers C, Ameli M, Sarfeld AS, Fink GR, Nowak DA. 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: effects on bradykinesia of arm and hand. *J Neural Trasm*. 2010;117:207-16.
40. Boggio PS, Valasek CA, Campanhã C, Giglio AC, Baptista NI, Lapenta OM, et al. Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil*. 2011; 21:703-16.
41. Nardone R, Bergmann J, Christova M, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, et al. Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: a review. *Int J Alzheimers Dis*. 2012; 2012:687909.
42. Sharma N, Cohen LG. Recovery of motor function after stroke. *Dev Psychobiol*. 2012; 54:254-62.
43. Schlaug G, Marchina S, Wan CY. The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from post-stroke aphasia. *Neuropsychol Rev*. 2011; 21:288-301.
44. Chryssikou EG, Hamilton RH. Noninvasive brain stimulation in the treatment of aphasia: exploring interhemispheric relationships and their implications for neurorehabilitation. *Restor Neurol Neurosci*. 2011; 29:375-94.
45. Yook SW, Park SH, SEO JH, Kim SJ, Ko MH. Suppression of seizure by cathodal transcranial direct current stimulation in an epileptic patient - a case report. *Ann Rehabil Med*. 2011; 35:579-82.
46. Cusin C, Dougherty DD. Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2012; 2:14.
47. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation. *Br J Psychiatry*. 2005; 186:446-7.
48. Berghmans RL. Informed consent and decision-making capacity in neuromodulation: ethical considerations. *Neuromodulation*. 2008;11:156-62.

Trabalho recebido: 05/07/2012

Trabalho aprovado: 06/02/2013