

# Estimulação craniana por corrente contínua (ETCC) no tratamento de distúrbios psiquiátricos: o que sabemos até agora?

## Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for treating psychiatric disorders: what do we know so far?

Pedro Shiozawa<sup>1</sup>, Mailu Enokibara da Silva<sup>1</sup>, Felipe Fregni<sup>2</sup>, Andre Russowsky Brunoni<sup>3</sup>, Quirino Cordeiro<sup>1</sup>

### Resumo

A Estimulação Transcutânea por Corrente Contínua (ETCC) é uma nova proposta terapêutica em rápido desenvolvimento nos últimos anos parecendo ser uma técnica promissora para o tratamento de vários distúrbios neuropsiquiátricos. Esta consiste na aplicação de uma corrente elétrica direta que flui entre dois eletrodos relativamente grandes (cátodo e ânodo). Durante a ETCC, uma corrente elétrica de baixa intensidade é aplicada através do couro cabeludo penetrando no crânio e chegando ao córtex cerebral e podendo modificar o potencial de repouso da membrana neuronal, e, por conseguinte, modular a taxa de disparo neuronal. Alguns estudos clínicos demonstraram que a ETCC pode ser eficaz em diminuir a fissura por cigarro, melhorar o desempenho cognitivo de idosos com doença de Alzheimer e diminuir a dor em pacientes com fibromialgia.

1. Médico Psiquiatra Assistente do Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; Coordenador do Laboratório de Neuromodulação Clínica do Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

2. Médica Psiquiatra Assistente do Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

3. Professor Associado da Harvard Medical School; Diretor do Laboratório de Neuromodulação do Spaulding Rehabilitation Hospital

4. Médico Psiquiatra do Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

5. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Psiquiatria e Psicologia. Diretor do Centro de Atenção Integrada à Saúde Mental (CAISM) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

**Trabalho realizado:** Laboratório de Neuromodulação Clínica, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

**Endereço para correspondência:** Pedro Shiozawa, Laboratório de Neuromodulação Clínica, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Brasil. Rua Major Maraglhão, 241, Vila Mariana – 0460001 – São Paulo – SP – Brasil. Fone: 34662100. E-mail: pshiozawa@yahoo.com.br

Até o momento, a maior parte dos ensaios clínicos com ETCC foram realizados investigando-se a depressão, com resultados positivos e promissores. O presente artigo consiste em revisão sistemática da literatura sobre o uso da ETCC para distúrbios psiquiátricos.

**Descritores:** Terapia por estimulação elétrica/métodos, Estimulação magnética transcraniana, Psiquiatria

### Abstract

Transcutaneous Direct Current Stimulation (tDCS) is a new therapeutic approach for the treatment of various neuropsychiatric disorders. This consists in applying a direct electric current that flows between two relatively large electrodes (cathode and anode). During tDCS, an electric current of low intensity is applied by penetrating the scalp and skull reaching the cerebral cortex and may modify the resting membrane potential of neurons, and therefore modulate neuronal firing rate. Some clinical studies have shown that tDCS may be effective in reducing cigarette cravings, improve cognitive performance in older adults with Alzheimer's disease and reduce pain in patients with fibromyalgia. To date, most clinical trials have been conducted to investigate ETCC to depression, with positive and promising. This article is to systematically review the literature on the use of tDCS for psychiatric disorders.

**Keywords:** Electric stimulation therapy/methods, Transcranial magnetic stimulation, Psychiatry

### Antecedentes

#### Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

A ETCC é uma nova proposta terapêutica em rápido desenvolvimento nos últimos anos parecendo ser uma técnica promissora para o tratamento de vários distúrbios neuropsiquiátricos. Esta consiste na aplicação de uma corrente elétrica direta que flui

entre dois eletrodos relativamente grandes (cátodo e ânodo). Durante a ETCC, uma corrente elétrica de baixa intensidade é aplicada através do couro cabeludo penetrando no crânio e chegando ao córtex cerebral e podendo modificar o potencial de repouso da membrana neuronal<sup>(1,2)</sup> e, por conseguinte, modular a taxa de disparo neuronal. Outro aspecto importante da ETCC é que seus efeitos são polaridade-dependentes, ou seja, há aumento da atividade cortical com estimulação anódica e diminuição da atividade cortical com estimulação catódica<sup>(3)</sup> e esta técnica de estimulação aumenta a excitabilidade cortical sem induzir potencial de ação.

Alguns estudos clínicos demonstraram que a ETCC pode, por exemplo, ser eficaz em diminuir a fissura por cigarro<sup>(4)</sup>, melhorar o desempenho cognitivo de idosos com doença de Alzheimer<sup>(5)</sup> e diminuir a dor em pacientes com fibromialgia<sup>(6)</sup>. Até o momento, a maior parte dos ensaios clínicos com ETCC foram realizados investigando-se a depressão, com resultados positivos e promissores<sup>(7,8)</sup>.

Vale mencionar que a ETCC é uma técnica diferente da estimulação magnética transcraniana, que tem como princípio a geração de pulsos eletromagnéticos para induzir correntes elétricas no cérebro. A ETCC oferece algumas vantagens quando comparada à estimulação magnética transcraniana, por exemplo: (1) maior portabilidade: o aparelho de ETCC é pequeno e portátil, o que possibilitaria o tratamento em domicílio – aspecto de grande importância para pacientes com dificuldade de locomoção; (2) os efeitos da ETCC apresentam maior duração: 10 minutos de estimulação magnética transcraniana repetitiva pode modular a excitabilidade cortical por não mais que 10 minutos<sup>(9)</sup> enquanto uma sessão de 13 minutos de ETCC tem efeitos de excitabilidade cortical por até 2 horas<sup>(10)</sup>; (3) o custo de um aparelho de ETCC (menos de mil reais) é significativamente menor do que um de estimulação magnética (por volta de cinquenta mil reais), tornando a ETCC uma opção interessante para diferentes níveis socioeconômicos.

## Método

Nossa revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do grupo Cochrane, conforme as diretrizes PRISMA.

## Revisão da literatura

Revisão sistemática da Medline e Embase utilizando-se descritores específicos: “Transcranial stimulation”; “tDCS”; “Brain Polarization”; “Electric Stimulation”; “Electric Polarization”; “non invasive brain stimulation”; “NIBS” e “mental disorders”. As

palavras-chave foram escolhidas, mesmo na ausência de termo específico (MESH) visando-se priorizar a sensibilidade sobre a especificidade. Não foram adotados limites de data para pesquisa primária. Referências complementares dentro de cada estudo encontrado, bem como opiniões de especialistas foram adicionadas com o objetivo de ampliar a pesquisa principal.

## Crerios de elegibilidade

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: (1) manuscrito escrito em Inglês, Espanhol ou Português, (2) os ensaios clínicos; (3) Estudos de intervenção e (4) estudos pré-clínicos.

Foram excluídos relatos de casos, cartas editoriais, comentários, entrevistas e estudos de avaliação de condições diferentes transtornos neuropsiquiátricos ou outras intervenções que não tDCS.

## Extração de dados

As seguintes variáveis foram extraídas de acordo com uma lista de verificação estruturada previamente elaborado pelos autores:

Resumo: desenho do estudo, autores, ano de publicação, resumo técnica, outros dados relevantes.

Características demográficas: idade total da amostra (número), (anos), sexo (por cento das mulheres);

Avaliação de transtorno mental: método para o diagnóstico (entrevista clínica, checklist estruturado)

Resultados: em que descrevemos cada principais resultados do estudo.

## Avaliação da Qualidade

Como avaliar heterogeneidade metodológica entre os estudos, foi realizada a avaliação da qualidade individual e abrangente para cada estudo, com foco em duas questões críticas metodológicas:

(a) validade interna - para estudos clínicos que seguiu as diretrizes da Cochrane para avaliar o risco de viés na randomização / alocação (viés de seleção), a comparação ofuscante e controle (viés de desempenho), e avaliação dos resultados e elaboração de relatórios (vieses de medição de atrito e relatórios).

(b) construto de validade - se os critérios operacionais utilizados para “transtorno mental”, e “estimulação elétrica por corrente contínua” foram adequadas, ou seja, se cada estudo efetivamente correspondia a pesquisa clínica ou pré-clínica focada na intervenção tDCS para transtornos mentais,

## Análise quantitativa

Prevendo que o número de estudos seria baixo (como o uso da tDCS é ainda incipiente em todo o mundo) o nosso objetivo inicial não era executar qualquer análise quantitativa, incluindo meta-análise e técnicas de meta-regressão. Em vez disso, uma revisão

crítica das principais conclusões do estudo e dirigiu as suas limitações.

## Resultados

### ETCC para o tratamento de Depressão Maior

A justificativa para a utilização de ETCC para a depressão é baseado nas propriedades de aumento (ETCC anódica) e redução (catódica) da excitabilidade cortical [8], [10]. Alguns ensaios clínicos iniciais mostraram melhora significativa dos sintomas depressivos para pacientes submetidos a tratamento complementar com ETCC. Fregni et al<sup>(11)</sup> em um ensaio clínico randomizado controlado, verificaram diminuição significativa na Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton e Inventário de Depressão de Beck após 5 dias de estimulação ativa com 1 mA e 20 min diários. A redução média na pontuação da depressão foi entre 60 e 70% para o grupo ETCC ativa em relação aos valores basais. Resultados semelhantes foram demonstrados em outro estudo com pacientes com episódios depressivos maior sem uso concomitante de antidepressivos. Os pacientes apresentaram melhora clínica após 5 dias de estimulação ativa.

Um estudo mais recente buscou explorar os efeitos antidepressivos de longa duração da ETCC, os autores avaliaram um protocolo de 10 sessões de ETCC com 2mA [4]. Um total de 40 pacientes com depressão moderada a grave, sem uso de medicação antidepressiva foram incluídos e distribuídos aleatoriamente para ETCC pré-frontal (21 pacientes), occipital (9 pacientes) ou estimulação placebo (10 pacientes). Os sintomas depressivos foram avaliados antes, imediatamente após, 15 e 30 dias após a estimulação. Só os pacientes do grupo de estimulação pré-frontal apresentou redução significativa dos sintomas depressivos - cerca de 40% de redução em relação ao baseline. Os efeitos benéficos foram estáveis durante 30 dias após o término do protocolo de intervenção.

Ferrucci et al<sup>(5)</sup> avaliaram pacientes com depressão grave usando duas sessões diárias de ETCC (2mA, 20 minutos por sessão), duas vezes por dia durante 5 dias consecutivos. Os autores encontraram melhora de cerca de 20% nos sintomas depressivos para o grupo ativo. Brunoni et al<sup>(8)</sup> num estudo com 31 pacientes utilizando do mesmo protocolo, encontrou resultados semelhantes para pacientes com diagnóstico de depressão bipolar, com uma redução de cerca de 18% dos sintomas clínicos. Outro estudo recente<sup>(12)</sup> demonstrou a eficácia deste mesmo protocolo em um grupo de 23 pacientes com depressão refratária, com uma redução média dos sintomas em 25%. Finalmente, Martin et al<sup>(13)</sup> realizaram sessões de ETCC consecutivamente por 20 dias, com 2mA por 20 minutos cada

sessão, em 11 pacientes com depressão. Neste estudo aberto, o cátodo foi posicionado no músculo deltóide direito, houve uma redução significativa dos sintomas depressivos em cerca de 44% em relação ao baseline.

Vale salientar uma revisão sistemática e meta-análise recente<sup>(7)</sup> que avaliou 108 itens relacionados ao tratamento da depressão com ETCC. Os autores evidenciaram que ETCC ativa foi associada com uma redução na severidade dos sintomas de aproximadamente 29% e os efeitos benéficos clínicos tenderam a persistir por até 1 mês de follow-up. Os efeitos secundários mais frequentes associados à ETCC foram coceira, dor de cabeça e vermelhidão na região da estimulação. Embora comuns, os efeitos adversos foram semelhantes em ambos os grupos ativos e sham (Brunoni, efeitos colaterais)

Outro Estudo de impacto foi conduzido por um grupo australiano<sup>(14)</sup> que teve por objetivo investigar a eficácia do ETCC em um ensaio duplo-cego, placebo-controlado, onde 64 participantes com depressão maior receberam ETCC anódica ativa ou simulada no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (2 mA, 15 sessões divididas em 3 semanas), seguido de uma fase de 3 semanas de tratamento ativo para todos os grupos. Foram avaliados sintomas depressivos e desempenho em escalas cognitivas. Houve melhora significativa do humor no grupo ativo versus sham ( $p < 0,05$ ), embora nenhuma diferença nas taxas de resposta tenha sido verificada (13% em ambos os grupos). Atenção e memória de trabalho apresentaram melhora após uma única sessão de tratamento ativo, mas não para o grupo sham ( $p < 0,05$ ). Não houve declínio do desempenho neuropsicológico após 3-6 semanas de estimulação ativa.

### Depressão Bipolar

Um recente estudo focado em 31 pacientes (14 com BD, 17 com MDD) [15]. Pacientes foram submetidos a um protocolo específico com ETCC 5 sessões com 20 minutos de duração cada um usando a estimulação anódica sobre o CPFDL esquerda. Todos os pacientes toleraram bem o tratamento, sem efeitos adversos. Após a sessão de tDCS quinto, sintomas depressivos em ambos os grupos de estudo diminuiu e no efeito benéfico persistiu após uma semana e um mês.

### Esquizofrenia

Até o momento, apenas um ensaio clínico utilizou a ETCC no tratamento da Esquizofrenia em adultos. Neste, Brunelin et al<sup>(16)</sup> randomizaram 30 pacientes com alucinações auditivas persistentes para receber estimulação ativa *versus* simulada, com o cátodo sobre a região temporo-parietal esquerda e a o ânodo sobre

o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo. O racional deste posicionamento foi ao mesmo tempo realizar uma neuromodulação inibitória sobre uma área hiperativa, correspondente aos sintomas positivos (alucinações auditivas) e uma neuromodulação excitatória em uma área hipoativa, correlacionada aos sintomas negativos. Com estimulação duas vezes ao dia, por 5 dias, os autores demonstraram que houve melhora dos sintomas alucinatórios (desfecho primário) logo após o término da estimulação, efeitos que se mantiveram após 1 e 3 meses de tratamento. Houve também melhora significativa dos sintomas negativos e tendência a melhoria dos sintomas positivos.

Além deste importante e recente ensaio clínico, alguns estudos avaliaram o uso da ETCC na Esquizofrenia utilizando desfechos neuropsicológicos e neurofisiológicos. Por exemplo, demonstrou-se que a ETCC pode melhorar a consolidação de aprendizado implícito (mensurado pelo "teste de classificação probabilístico") na Esquizofrenia grave, sugerindo que, em conjunto com outros estudos que demonstraram melhora da memória operacional com uso de ETCC, que a ETCC poderia interferir favoravelmente no desempenho cognitivo destes pacientes. Outros estudos investigaram parâmetros neurofisiológicos motores associando ETCC com EMT de pulso pareado evidenciando distúrbios da conectividade inter-hemisférica e da depotenciação de longo-prazo ("LTD" – *long term depotentiation*) motora nestes pacientes. Estes estudos demonstram a utilidade da ETCC como método investigativo da neuroplasticidade na Esquizofrenia

## Conclusão

A ETCC tem sido uma ferramenta terapêutica progressivamente estudada para transtornos psiquiátricos. Os resultados de diferentes estudos clínicos têm mostrado evolução clínica favorável para pacientes submetidos à ETCC x placebo, com ênfase para pacientes com depressão maior e esquizofrenia. Ensaio clínico mais amplos são necessários para o estabelecimento mais robusto desta técnica no cenário da psiquiatria atual.

## Referências Bibliográficas

1. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006; 117: 1623-9.
2. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzinsky A, Zahn M, Pascual-

- Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage.* 2007; 35: 1113-1124.
3. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol.* 1964; 172:369-82.
4. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008; 11:249-54.
5. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, Mrakic-Sposta S, Vergari M, Marceglia S, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology.* 2008; 71:493-8.
6. Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzel T, Rigonatti SP, et al. Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Pract.* 2007; 7:297-306.
7. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2012; 42:1791-800.
8. Brunoni AR, Ferrucci R, Fregni F, Boggio PS, Priori A. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; 1;39:9-16.
9. Romero JR, Ansel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A. Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clinical Neurophysiol.* 2002; 113:101-7.
10. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001; 57: 1899-901.
11. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disord.* 2006; 8:203-4.
12. Dell'Osso B, Zanoni S, Ferrucci R, Vergari M, Castellano F, D'Urso N, et al. Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients. *Eur Psychiatry.* 2011; 27: 7:513-7.
13. Martin DM, Alonzo A, Mitchell PB, Sachdev P, Galvez V, Loo CK. Frontal-extracranial transcranial direct current stimulation as a treatment for major depression: an open-label pilot study. *J Affect Disord.* 2011; 134:459-63.
14. 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.
15. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011; 35:96-101.
16. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, Haesebaert F, Gaha L, Suaud-Chagny MF, et al. Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2012;169:719-24.

Data de recebimento: 05/07/2012

Data de aprovação: 06/02/2013