

ANÁLISE DOS RESULTADOS CLÍNICOS DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS¹

MARIANA DE JESUS OLIVEIRA²

NATÁLIA CAROLINE COELHO DOS SANTOS ALMEIDA³

MARIA EDUARDA BARROS CASTRO CAMPOS⁴

YURI DE CASTRO MACHADO⁵

RESUMO: Novas alternativas terapêuticas têm sido utilizadas no tratamento de transtornos mentais, como técnicas de neuromodulação não invasivas. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica de neuromodulação não invasiva que tem sido utilizada como adjuvante no tratamento de diversas manifestações neuropsiquiátricas, como o Transtorno Depressivo Maior (TDM). Este estudo propõe realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os desfechos clínicos da ETCC em pacientes com TDM previamente diagnosticado. Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações PRISMA. Foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE/PubMed e Cochrane Library para busca de artigos relevantes sobre ETCC como método terapêutico do TDM, publicados em inglês, sem delimitação temporal estabelecida. Entre os 13 estudos selecionados, a maioria apresentou boas evidências sobre a ETCC como uma alternativa terapêutica promissora para pacientes com TDM. Existem muitos resultados promissores sobre o uso da ETCC como alternativa terapêutica, porém, a maioria dos ECR apresenta viés de tamanho de amostra inadequado, o que pode inferir resultados mais negativos ou mais positivos.

Palavras-chave: “Estimulação transcraniana por corrente contínua”; “transtorno depressivo maior”; “Neuromodulação”.

Data de Aprovação:

¹ Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. Ano 2022.

² Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: endereço de e-mail do Autor do Artigo. E-mail: mare-oliveira13@hotmail.com

³ Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: endereço de e-mail do Autor do Artigo. E-mail: nataliacaroline09@outlook.com

⁴ Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: endereço de e-mail do Autor do Artigo. E-mail: mariabmed29@gmail.com

⁵ Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: falecomyouri@outlook.com

ABSTRACT: New therapeutic alternatives have been used in the treatment of mental disorders, such as non-invasive neuromodulation techniques. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a non-invasive neuromodulation technique that has been used as an adjuvant in the treatment of various neuropsychiatric manifestations, such as Major Depressive Disorder (MDD). This study proposes to carry out a systematic review of the literature on the clinical outcomes of tDCS in patients with previously diagnosed MDD. This systematic review was carried out in accordance with PRISMA recommendations. A bibliographic search was carried out in the MEDLINE/PubMed and Cochrane Library databases to search for relevant articles on tDCS as a therapeutic method of MDD, published in English, with no established temporal delimitation. Among the 13 selected studies, most presented good evidence about tDCS as a promising therapeutic alternative for patients with MDD. There are many promising results on the use of tDCS as a therapeutic alternative, however, most RCTs have an inadequate sample size bias, which may infer more negative or more positive results.

Keywords: “Transcranial direct current stimulation”; “Major depressive disorder”; “Neuromodulation”.

INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais e comportamentais são definidos como doenças com manifestação psicológica que são acompanhadas, na maioria dos casos, por comprometimento funcional resultante de alterações biopsicossociais (OMS, 1993). Os transtornos neuropsiquiátricos incluem depressão, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia e outras psicoses, demência, deficiência intelectual, transtornos do desenvolvimento, incluindo transtorno do espectro do autismo, vários transtornos de ansiedade, como transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade generalizada, transtorno do pânico e ansiedade social, estendendo-se à dependência química, transtornos alimentares e transtornos de personalidade^{1,2}.

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), os transtornos depressivos são caracterizados pela presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a funcionalidade do indivíduo. Aspectos como duração, momento e etiologia são responsáveis por subdividi-los em transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento e transtorno depressivo por outra condição médica³.

A prevalência varia de acordo com os subtipos descritos. No transtorno disruptivo da desregulação do humor as taxas são mais altas em crianças do sexo masculino e em idade escolar, enquanto no transtorno depressivo maior (TDM) há prevalência em mulheres no início da adolescência. Nos Estados Unidos da América (EUA), o transtorno depressivo persistente e o transtorno depressivo induzido por substâncias/medicamentos têm uma taxa de prevalência de 0,5% e 0,26%, respectivamente³.

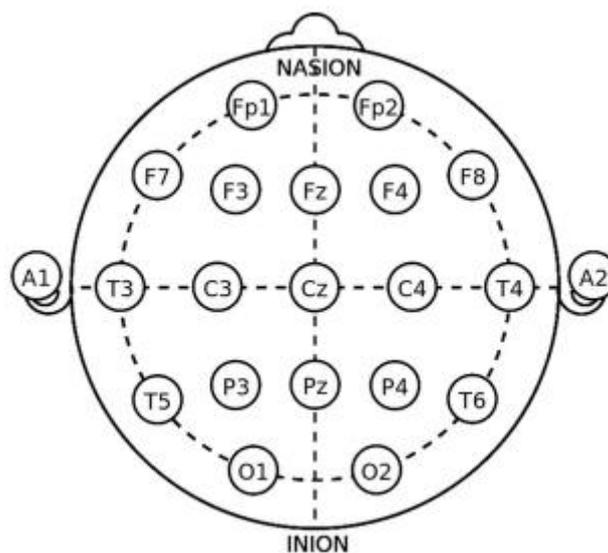
O TDM é caracterizado por um ou mais episódios depressivos ao longo da vida, sem mania e hipomania. Os sinais e sintomas característicos do episódio depressivo são humor deprimido, perda de prazer ou interesse, alteração de peso ou apetite, insônia ou hipersonia, retardo psicomotor ou agitação, perda de energia ou fadiga, inutilidade ou culpa, dificuldade de concentração ou indecisão, pensamentos de morte ou ideiação ou tentativa suicida. Para atender aos critérios diagnósticos, é necessário que 5 dos 9 sintomas descritos estejam presentes, sendo um deles humor deprimido ou anedonia (perda de prazer ou interesse), por um período de 2 semanas⁴.

Atualmente, novas alternativas terapêuticas têm sido utilizadas no tratamento de transtornos mentais, como técnicas de neuromodulação não invasivas. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica de neuromodulação não invasiva que tem sido utilizada como adjuvante no tratamento de diversas manifestações

neuropsiquiátricas⁵. O mecanismo utilizado na ETCC geralmente envolve o arranjo de dois eletrodos de superfície, em que um funciona como ânodo e o outro como cátodo. Através deles é aplicada uma corrente elétrica contínua de 1mA ou 2mA por até 20 minutos, levando ao aumento ou diminuição da excitabilidade cortical⁶.

Quanto ao posicionamento dos eletrodos, segue um padrão baseado em medidas tomadas a partir de pontos de referência cerebrais, conforme demonstrado na figura 1. O nome de cada eletrodo é composto por uma letra, que representa a região do cérebro onde o eletrodo está posicionado (Fp : fronto -polar, F: frontal, C: central, T: temporal, P: Parietal e O: occipital), e um número relacionado ao hemisfério cerebral, para o qual são usados números pares no hemisfério direito e números ímpares no hemisfério esquerdo, enquanto os eletrodos da linha média são denominados Z (Z de zero, sendo Fz , Cz e Pz) e os fones de ouvido A1 (esquerdo) e A2 (direito)⁷.

Figura 1. O sistema internacional 10-20 de colocação de eletrodos de EEG



Marinho , 2017

Algumas técnicas de estimulação cerebral não invasiva (como a estimulação magnética transcraniana repetitiva - EMTr) apresentam custos elevados, difícil aplicabilidade clínica e baixa disponibilidade, fatores que desfavorecem o uso em larga escala na prática clínica. Por outro lado, a ETCC torna-se uma boa opção devido ao seu baixo custo, portabilidade e fácil utilização dos dispositivos⁸. Porém, por se tratar de uma alternativa terapêutica relativamente nova para transtornos mentais e comportamentais, a compreensão de seus benefícios clínicos é limitada devido aos poucos estudos existentes.

Assim, este estudo propõe realizar uma revisão sistemática da literatura sobre os desfechos clínicos da ETCC em pacientes com TDM previamente diagnosticado. Em termos de resultados clínicos nestes pacientes a melhoria da memória de trabalho, sintomas de depressão, ansiedade e insônia foram os principais resultados relatados

MATERIAIS E MÉTODOS

Bancos de dados e estratégias de busca

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ⁹. Foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE/PubMed e Cochrane Library para busca de artigos relevantes sobre ETCC como método terapêutico do TDM, publicados em inglês, sem delimitação temporal estabelecida. Na base de dados MEDLINE/PubMed foram utilizadas as seguintes estratégias de busca ("*Transcranial Direct Current Stimulation*"[Majr]) AND "*Depression*"[Mesh]; ("*Transcranial Direct Current Stimulation*"[Majr]) AND "*Depressive Disorder*"[Mesh] AND ((*"Depression"*[Mesh]) OR "*Depressive Disorder, Major*"[Mesh]) AND "*Transcranial Direct Current Stimulation*"[Majr]. Na Biblioteca Cochrane, utilizamos a estratégia "*major depression disorder*" in Title Abstract Keyword AND *tdcs* in Title Abstract Keyword.

Elegibilidade do estudo e critérios de inclusão

Os estudos foram incluídos se atendessem aos seguintes critérios de inclusão:

- População: Indivíduos com diagnóstico de TDM, conforme edições 4 e 5 do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV e DSM-V);
- Intervenção: ETCC em monoterapia ou associada a algum antidepressivo utilizado anteriormente;
- Grupo controle: placebo;
- Resultados: redução nos escores objetivos de depressão; taxas de remissão reduzidas; melhora subjetiva dos sintomas;
- Validade do estudo: alocação aleatória; duplo-cego; com grupo controle placebo; com mais de 20 indivíduos randomizados; concluído até o momento da pesquisa;
- Relacionados à publicação: sem prazo, em inglês;
- Artigos que respondam à questão norteadora do estudo (Quais os desfechos clínicos primários encontrados em pacientes com TDM após tratamento com ETCC?)

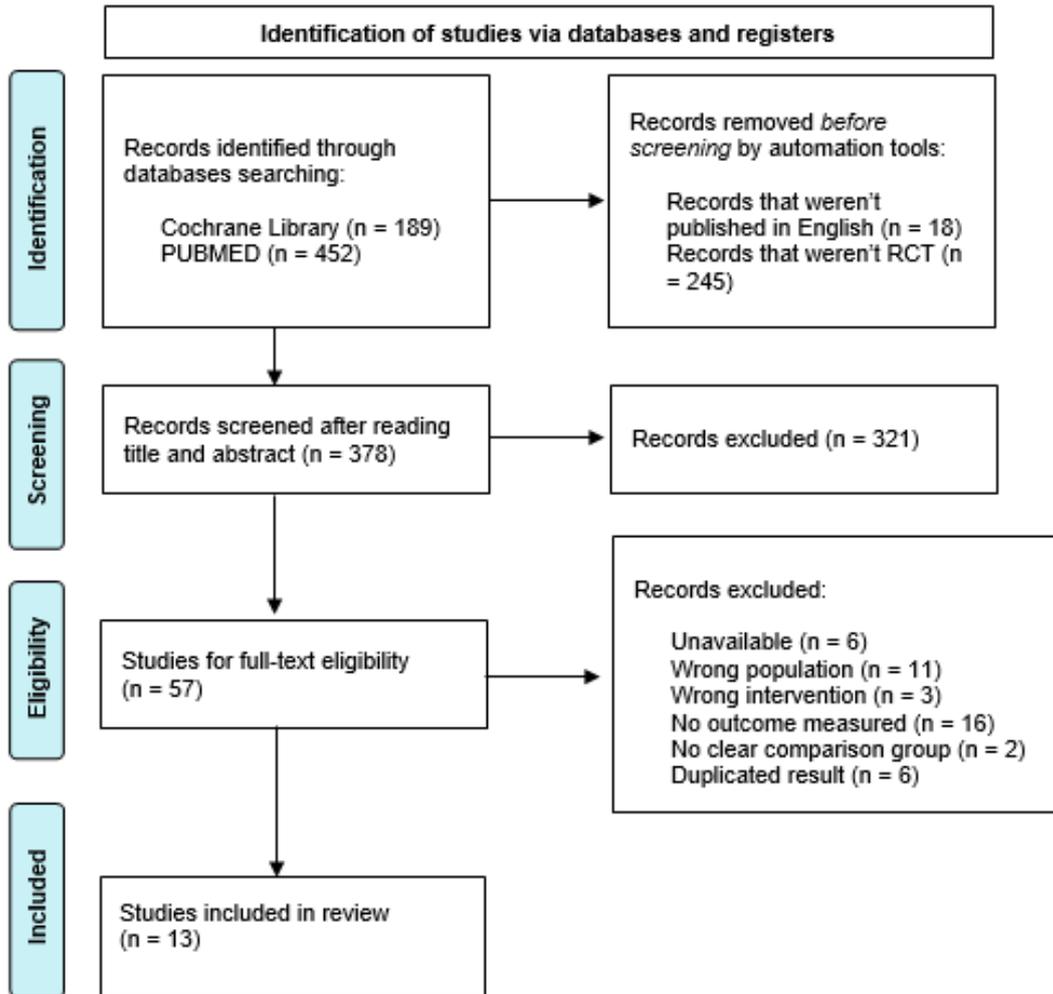
Foram excluídos artigos que se enquadrassem nos seguintes critérios de exclusão:

- Artigos em outros idiomas que não o inglês;
- Estudo de coorte, relato de caso, revisão sistemática, revisão de literatura, editoriais e cartas ao editor e artigos inacessíveis;
- Grupo controle não definido;
- Duplicatas;
- Outras condições neuropsiquiátricas concomitantes (por exemplo, transtorno afetivo bipolar, doença de Alzheimer, depressão unipolar, transtorno de ansiedade generalizada);
- TDM secundário;
- Artigos que não apresentem desfechos clínicos em pacientes com TDM após uso de ETCC ou que estejam incompletos.

Seleção de estudos

A busca nas bases de dados foi realizada entre agosto e setembro de 2022 e foram obtidos um total de 641 artigos, que foram analisados conforme o fluxograma PRISMA (Fig. 2) para a revisão sistemática, detalhando as buscas nas bases de dados, o número de resumos selecionados e textos completos recuperados. Dois avaliadores independentes realizaram a triagem preliminar dos estudos e um terceiro avaliador deliberou em caso de discordância.

Figura 2. Fluxograma de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA)



Extração de dados e Síntese

- Características do estudo: autor, ano e local de publicação;
- Características da amostra: idade, sexo e tipo de tratamento (monoterapia ou combinado);
- Características da intervenção: configuração da ETCC (corrente elétrica, duração da sessão e tamanho dos eletrodos), número de sessões e efeitos adversos;
- Desfechos primários: os sintomas de depressão foram avaliados antes e depois da intervenção usando uma das medidas de resultados escolhidas (Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg e Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton) e resultados clinicamente definidos (por exemplo , taxas de resposta e remissão de depressão), analisando a média (M), desvio padrão (DP) e diferença estatística (p-valor) dos escores objetivos.

RESULTADOS

Neste estudo foram incluídos 13 estudos do tipo ECR, cujas informações extraídas encontram-se nas tabelas 2 e 3. Descrevemos o efeito da ETCC nos sintomas depressivos no TDM, por meio do resultado de escalas objetivas. Todos os estudos, exceto um¹⁰, usaram pelo menos uma das duas principais escalas para TDM: a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS) e a Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS).

Tabela 1. Características do estudo

Artigo	Local / Autor (ano)	Design de estudo	Número de participantes/ Idade (média ou intervalo)	Tipo de intervenção Grupo de controle	Avaliação método
Estimulação transcraniana por corrente contínua para depressão: estudo de 3 semanas, randomizado e controlado por simulação	Austrália/ Loo et al (2012)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por simulação	58/±48,6 anos	ETCC ativa ETCC falsa	<p>Escala de avaliação de depressão de Montgomery- Asberg</p> <p>Inventário de Sintomatologia Depressiva</p> <p>Inventário rápido de sintomatologia depressiva avaliado por médico</p> <p>Impressão Global do Médico</p> <p>Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva - Autorrelato</p>
Analisando os efeitos antidepressivos da estimulação cerebral não invasiva e da farmacoterapia : uma abordagem de agrupamento de sintomas no ELECT-TDCS	Brasil/ Goerigk et al (2021)	Ensaio clínico randomizado, de não inferioridade e duplo-cego	245/18-75 anos	<p>ETCC ativa + Escitalopram</p> <p>ETCC ativa + placebo</p> <p>ETCC simulada + placebo</p>	<p>Escala de avaliação de depressão de Montgomery- Asberg</p> <p>Escala de avaliação de depressão de Hamilton</p>

<p>Efeito da estimulação direta transcraniana autoadministrada em pacientes com transtorno depressivo maior: um ensaio clínico randomizado e cego</p>	<p>Coreia do Sul/Oh et al (2022)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, simples-cego</p>	<p>45/19-65 anos</p>	<p>Medicamentos antidepressivos + ETCC ativa</p> <p>Medicação antidepressiva + ETCC simulada</p>	<p>Escala de avaliação de depressão de Hamilton</p> <p>Escala de avaliação de depressão de Montgomery- Asberg</p> <p>Inventário de depressão de Beck</p> <p>Questionário de Déficits Percebidos-Depressão</p>
<p>Melhoria do controle cognitivo na depressão por estimulação transcraniana por corrente contínua</p>	<p>Alemanha / Wolkenstein e Plewnia (2013)</p>	<p>Ensaio clínico cruzado randomizado, duplo-cego, balanceado e controlado por simulação</p>	<p>22/± 31 anos</p>	<p>ETCC ativa</p> <p>ETCC falsa</p>	<p>Escala de avaliação de depressão de Hamilton</p> <p>Aprendizagem Verbal e Teste de Memória</p> <p>Teste de fluência em palavras de múltipla escolha</p> <p>Partes de teste de trilha A e B</p>
<p>Estimulação transcraniana por corrente contínua para depressão grave resistente ao tratamento: um ensaio duplo-cego randomizado e controlado por simulação</p>	<p>Irã/ Sharafi et al (2019)</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado</p>	<p>30/± 45 anos</p>	<p>ETCC ativa</p> <p>ETCC falsa</p>	<p>Escala de avaliação de depressão de Hamilton</p>
<p>Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua usando dispositivos miniaturizados versus sertralina para</p>	<p>Coreia do Sul/ Park et al (2020)</p>	<p>Ensaio clínico de não inferioridade, duplo-cego, randomizado e controlado</p>	<p>96/19-65 anos</p>	<p>ETCC simulada + sertralina</p> <p>ETCC ativa + medicação placebo</p>	<p>Escala de avaliação de depressão de Montgomery- Asberg</p> <p>Escala Global de Impressão-Gravidade da Doença</p>

depressão na Coreia: um estudo de 6 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por ativo					Inventário de Depressão Beck-II Inventário de Ansiedade Beck-II (BAI-II)
Trajétórias distintas de resposta à ETCC pré-frontal na depressão maior: resultados de um ensaio clínico randomizado de 3 braços	Brasil / Goerigk et al (2020)	Ensaio clínico randomizado, de não inferioridade e duplo-cego	245 /18-75 anos	ETCC simulada + placebo Sham ETCC + Escitalopram ativo ETCC + placebo	Escala de avaliação de depressão de Hamilton Inventário de Temperamento e Caráter (Cloninger) Escala de Afetos Positivos e Negativos Inventário de ansiedade traço-estado Escala de avaliação de depressão de Montgomery- Asberg Inventário de depressão de Beck
Teste de terapia elétrica de corrente contínua versus escitalopram para depressão	Brasil/ Brunoni et al (2017)	Ensaio clínico randomizado, de não inferioridade e duplo-cego	245/18-75 anos	ETCC ativa + placebo Sham ETCC + Escitalopram ETCC simulada + placebo	Escala de avaliação de depressão de Hamilton Escala de avaliação de depressão de Montgomery- Asberg
Os efeitos da estimulação transcraniana repetida por corrente contínua na	China/Zhou et al (2020)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado	90/18-65 anos	ETCC ativa ETCC falsa	Escala de autoavaliação de depressão Autoavaliação de

qualidade do sono e nos sintomas de depressão em pacientes com depressão maior e insônia		por simulação			ansiedade Escala Inventário de Qualidade do Sono de Pittsburgh Polissonografia
A estimulação anódica transcraniana por corrente contínua do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo melhora o reconhecimento de emoções em pacientes deprimidos e controles	Irlanda/ Brennan e outros (2016)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	37/19-58 anos	ETCC ativa ETCC falsa	Escala Abreviada de Inteligência Wechsler O teste de toque Teste de trilha Tarefa de reconhecimento de emoção do teste de amplitude de dígitos
Estudo piloto de viabilidade do efeito do tratamento com ETCC em pacientes sofrendo de depressão resistente ao tratamento tratada com escitalopram	Irlanda/ Bennabi et al (2015)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por simulação	24/16-62 anos	ETCC ativa ETCC falsa	Escala de avaliação de depressão de Montgomery Asberg Escala de avaliação de depressão de Hamilton Depressão de Beck Inventário
Estudo clínico com sertralina versus terapia com corrente elétrica para tratamento da depressão: resultados de um ensaio fatorial, randomizado e controlado	Brasil/ Brunoni et al (2013)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	120/18-65 anos	ETCC ativa ETCC falsa Sertralina Pílula placebo	Escala de avaliação de depressão de Montgomery Asberg

Um ensaio clínico randomizado e duplo-cego sobre a eficácia da estimulação cortical por corrente contínua no tratamento da depressão maior	Alemanha / Boggio et al (2008)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	40/49,4±7,4 anos	ETCC ativa ETCC falsa	Escala de avaliação de depressão de Hamilton Inventário de Depressão de Beck
ETCC de 30 minutos durante 5 dias para alcançar a remissão da depressão: um estudo piloto randomizado	França/ Moirand et al (2022)	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por simulação	41/51,5 anos	ETCC ativa ETCC falsa	Escala de avaliação de depressão de Montgomery e Asberg

A posição dos eletrodos mais utilizada foi a posição F3 para ânodo e F4 para cátodo. Quanto à frequência de estimulação elétrica, 86% (n = 12) utilizaram a frequência de 2 mA, 7% (n = 1) utilizaram a frequência de 1,5 mA e 7% (n = 1) utilizaram a frequência de 1 mA.

Efeitos da ETCC no TDM medidos pela Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery- Asberg (MADRS)

Loo et al¹¹ encontraram redução nos grupos ETCC ativa e ETCC simulada , após 15 sessões, para 24,9 e 20,6, respectivamente. Os autores encontraram uma interação significativa entre grupo e tempo no MADRS (p = 0,04), indicando que houve uma diminuição maior nas pontuações desde o início até o final da fase de controle simulado no grupo ativo.

No estudo conduzido por Park et al¹², o MADRS foi utilizado em quatro momentos nos grupos ETCC ativa e sertralina: antes do tratamento (ETCC ativa : M = 29,91; DP = 4,81; sertralina: M = 30,70; DP = 4,19), após 2 semanas (ETCC ativa : M = 19,62; DP = 6,72; sertralina: M = 19,66; DP = 7,78), 4 semanas (ETCC ativa: M = 16,82, DP: 7,83; sertralina: M = 15,57, DP = 8,03) e 6 semanas (ETCC ativa : M = 14,58, DP = 8,51, sertralina: M = 12,32, DP = 8,56). Os autores encontraram efeito significativo do tempo (p < 0,001). No entanto, não houve efeitos de grupo significativos (p > 0,10) ou efeitos de interação tempo x grupo nas semanas 0, 3 e 6 (p > 0,10).

Da mesma forma, Oh et al¹³ encontraram redução na pontuação MADRS total à medida que o número de sessões de tratamento aumentou, porém não encontraram diferenças estatísticas (p = 0,26) entre ETCC ativa (M = 29,5, DP = 8,5) e simulada (M = 26,6, DP = 8,6)

grupos. As médias encontradas por Goerigk e colegas¹⁴ foram de 28,1 pontos (DP = 6,8) para o grupo placebo e 27,4 (DP = 7,0) para o grupo ETCC ativa, com estatística mínima de 1,6 pontos a 1,9 pontos. No ano anterior, Goerigk e colegas¹⁵ encontraram resultados diferentes, pois todas as amostras foram analisadas nas classes de melhora rápida, lenta e nenhuma/mínima, comparando com diferentes grupos: ETCC + placebo (rápido: M = 26,13, DP = 7,05; lento: M = 25,32, DP = 5,75; nenhum/mínimo: M = 33, D = 6,02), escitalopram + ETCC simulada (rápido: M = 22,27, DP = 5,5; lento: M = 27,39, DP = 5,62; nenhum/ mínimo: M = 28,42, DP = 5,63) e placebo + ETCC simulada (rápido: M = 24,12, DP = 6,27; lento: M = 29,79, DP = 6,01; nenhum/mínimo: M = 33,7, DP = 3,83).

Brunoni et al¹⁶ avaliaram 120 pacientes e compararam os escores MADRS em quatro grupos: ETCC simulada e placebo, ETCC simulada e sertralina, ETCC ativa e placebo, e ETCC ativa e sertralina, e os escores foram analisados durante 3 períodos diferentes (semanas 2, 4 e 6). Houve uma interação significativa no grupo de tempo ($p < 0,001$) e o tratamento combinado com ETCC e sertralina diferiu significativamente do placebo (diferença média de 11,5 pontos; IC 95%, 6,03 a 17,10; $p < 0,001$), da ETCC isoladamente (diferença média de 5,9 pontos; IC 95%, 0,36 a 11,43; $p = 0,03$) e sertralina isoladamente (diferença média de 8,5 pontos; IC 95%, 2,96 a 14,03; $p = 0,002$). Nenhuma diferença foi observada entre ETCC isoladamente e sertralina isoladamente (diferença média de 2,6 pontos; IC 95%, 2,90 a 8,13; $P = 0,35$). Quatro anos depois, Brunoni e colegas¹⁷ acompanharam os mesmos 245 pacientes e os dividiram em três grupos para analisar dois parâmetros do escore MADRS: placebo (resposta: M = 14, DP = 23; remissão: M = 12, DP = 20), escitalopram (resposta: M = 47, DP = 52; remissão: M = 37, DP = 41) e ETCC ativa (resposta: M = 38, DP = 40, remissão: M = 30, DP: 32), sem diferença estatisticamente significativa entre ETCC ativa e placebo apenas na resposta (resposta: $p = 0,03$, remissão: $p = 0,11$) e sem diferença estatisticamente significativa para ETCC e escitalopram (resposta: $p = 0,13$, remissão: $p = 0,21$). Escitalopram e placebo apresentaram grande diferença estatística em ambos os parâmetros analisados (resposta: $p < 0,001$, remissão: $p < 0,001$).

Bennabi e colegas¹⁸ compararam os grupos ETCC ativa (M = 29,2, DP = 4) e ETCC placebo (M = 33,5, DP = 7,5). Houve diminuição de 40% e 45,6% na ETCC ativa e placebo, respectivamente, sem efeito imediato estatisticamente significativo ($p = 0,35$), após 12 dias ($p = 0,18$) e 30 dias ($p = 0,85$). Moirand et al¹⁹ avaliaram o uso de dez sessões de ETCC de trinta minutos durante cinco dias em 41 pacientes e descobriram que, no grupo ETCC ativa, o escore MADRS diminuiu de 27,0 (DP = 4,9) para 21,6 (DP = 7,8) após ETCC e para 20,1 (DP = 9,2) após um mês. No grupo simulado de ETCC, as pontuações diminuíram de 26,8 (DP = 5,1) para 23,4 (DP = 7,0) e para 20,6 (DP = 7,1) após um mês. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas, houve uma tendência de significância entre os grupos no número de

respondedores no endpoint (redução > 50% em relação ao valor basal) e um mês após as sessões de estimulação ($p = 0,098$).

Efeitos da ETCC no TDM medidos pela Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS)

Goerigk et al ¹⁴ encontraram escores semelhantes ao aplicar HDRS entre os grupos placebo ($M = 22,7$; $DP = 4,3$), escitalopram ($M = 21,7$; $DP = 3,5$) e ETCC ($M = 21,8$; $DP = 3,9$), números semelhantes aos encontrados pelos autores no ano anterior ¹⁵. Oh et al¹³ encontraram valores mais baixos no grupo ETCC ativa ($M = 18,8$; $DP = 5,8$) e ETCC sham ($M = 18,1$; $DP = 6,2$) em uma amostra de 45 participantes.

Sharafi et al ²⁰ observaram uma diferença interessante entre os escores do HDRS no início do tratamento, no final e após um mês da intervenção entre os grupos de ETCC ativa e simulada. Ambos os grupos apresentaram redução na pontuação média imediatamente após a intervenção, sendo o declínio mais evidente no grupo ativo. Ao final da intervenção, a ETCC ativa reduziu a pontuação média de 24,2 para 11,4, mas houve aumento da pontuação para 13,8 um mês após o início da intervenção. Em contraste, o grupo simulado de ETCC reduziu a pontuação média entre o início e o final do tratamento em apenas 5,3. Boggio et al ²¹ encontraram reduções significativamente maiores nos escores de HDRS após ETCC no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (DLPFC) (40,4%) em comparação com ETCC na região occipital (21,3%) e ETCC simulada (10,4%). Da mesma forma, Bennabi et al ¹⁸ demonstraram que a pontuação também diminuiu significativamente, sendo reduzida em 40% e 45,6% nos grupos ativo e simulado, respectivamente.

Segundo Brunoni e colegas ¹⁷, comparados aos valores basais, os escores médios de depressão medidos pelo HDRS diminuíram 11,3 pontos no grupo escitalopram, 9,0 pontos no grupo ETCC e 5,8 pontos no grupo placebo. A diferença média entre o grupo placebo e o grupo escitalopram foi de -5,5 pontos (indicando uma diminuição maior no grupo escitalopram), e a diferença entre o grupo ETCC e o grupo escitalopram foi de -2,3 pontos.

Embora Wolkenstein e Plewnia ²² tenham utilizado a escala HDRS, os escores não estavam disponíveis no estudo.

Efeitos do TDCS no TDM medidos por outras escalas

Brennan et al ¹⁰ utilizaram uma série de testes neuropsicológicos computadorizados (Tapping Test, Trail-Making Test e Digit Span Test) e uma tarefa de reconhecimento de emoções. A principal conclusão deste estudo é que a ETCC anódica resultou em uma melhora

significativa no reconhecimento de emoções para o grupo controle ($p = 0,04$), indicando que o DLPFC esquerdo pode ter um papel significativo no reconhecimento de expressões emocionais.

Outras escalas, como o Inventário de Depressão de Beck (BDI), foram utilizadas por cinco estudos, com destaque para o estudo de Oh et al¹³. Os autores observaram que o uso da ETCC em casa, pelos próprios pacientes, foi eficaz na melhora do sentimento subjetivo de depressão. Além disso, o grau de melhora nos sintomas relacionados à depressão foi significativamente maior na estimulação com ETCC ativa. Quanto ao momento de visualização da mudança nas pontuações, os autores descobriram que a melhoria na pontuação total do BDI foi maior no início do estudo do que nas fases posteriores.

Efeitos adversos da ETCC

A maioria dos estudos não relatou efeitos adversos após o uso da ETCC. Dentre os que relataram, podem-se destacar como principais a vermelhidão da pele onde foram posicionados os eletrodos, parestesia, eritema, coceira, sensação de queimação/calor, dor de cabeça, desconforto transitório no couro cabeludo, zumbido nos ouvidos e tontura^{11, 12, 16, 17, 18, 21, 23}.

Tabela 2. Características da intervenção, desfechos primários e efeitos adversos

Autor (ano)	Corrente elétrica/ Tamanho dos eletrodos/ Posição do eletrodo	Tempo de acompanhamento	Número de sessões/ Duração das sessões	Primário resultados	Principais efeitos adversos
Loo e outros (2012)	2mA/35cm ² / ânodo em pF3 e cátodo em F8	3 semanas	15 sessões / 20 minutos	ETCC ativo apresentou melhora significativamente maior em comparação ao grupo ETCC simulado	Vermelhidão da pele, parestesia, comichão, sensação de ardor/aquecimento, dor de cabeça, tonturas
Goerigk et al (2021)	2mA/25cm ² /ânodo e cátodo bifrontal	10 semanas	22 sessões / 30 minutos	O escitalopram foi superior à ETCC, que foi superior ao placebo. ETCC foi superior ao placebo nos sintomas de sono/insônia	Não relatado
Oh e outros (2022)	2mA/não reportado/ânodo em F3 e cátodo em F4	6 semanas	30 sessões / 30 minutos	A pontuação do BDI diminuiu significativamente à medida que o tratamento progrediu, e a	Não relatado

				<p>melhora do sintoma foi significativamente maior no grupo ativo do que no grupo simulado de ETCC .</p> <p>Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em outras escalas, incluindo a Escala de Depressão de Hamilton</p>	
Wolkenstein e Plewnia (2013)	1mA/35cm ² /ânodo em F3 e cátodo extra cefálico	2 semanas	2 sessões / 20 minutos	A ETCC anódica em F3 foi associada ao melhor desempenho da memória de trabalho em pacientes e controles.	Não houve efeitos adversos
Sharafi e outros (2019)	2mA/20cm ² /ânodo em F3 e cátodo em F4	2 semanas	10 sessões / 20 minutos	Houve diferenças estatisticamente significativas nas pontuações médias de Hamilton após a intervenção e 1 mês depois a favor do grupo ativo.	Não relatado
Parque e outros (2020)	2mA/25cm ² /ânodo em F3 e cátodo em F4	6 semanas	12 sessões / 30 minutos	Não foram encontradas diferenças nas taxas de resposta e remissão entre os dois grupos. Além disso, não foram observadas diferenças significativas na eficácia da ETCC e da sertralina, utilizando escalas subjetivas para depressão e ansiedade.	Eritema e dor local
Goerigk et al (2020)	2 mA/não relatado/ânodo sobre F3 e cátodo sobre F4	10 semanas	22 sessões / 30 minutos	Existem trajetórias de melhoria distintas e relevantes que foram rotuladas como nenhuma/mínima, lenta e rápida; Os grupos tratados com ETCC , escitalopram e placebo diferem	Não relatado

				nas distribuições de classes de trajetória; diferenças clínicas entre as trajetórias puderam ser identificadas nas primeiras semanas de tratamento.	
Brunoni e cols. (2017)	2 mA/não relatado/ córtex pré-frontal	9 semanas	22 sessões / 30 minutos	A ETCC foi superior ao placebo nas taxas de resposta, com uma redução de 50% em relação ao valor basal na pontuação HDRS ou MADRS. A ETCC não foi superior ao placebo em termos de taxas de remissão, e as taxas de resposta e remissão não diferiram significativamente entre os grupos ETCC e escitalopram.	Comichão, eritema, parestesia, vermelhidão da pele e sensação de ardor nos locais da pele sob os eléctrodos, bem como zumbido nas eras e nervosismo
Zhou e outros (2020)	2 mA/ 25 cm ² / ânodo em F3 e cátodo em F4	8 semanas	20 sessões / 30 minutos	Houve melhora nos sintomas depressivos, ansiedade e insônia no grupo ETCC ativa. O efeito terapêutico da ETCC ativa foi significativamente superior ao da ETCC simulada em pacientes com TDM e insônia.	Parestesia e vermelhidão no local de colocação do eletrodo
Brennan e outros (2016)	1,5 mA/ 35 cm ² / ânodo em F3 e cátodo na área contralateral na região supraorbital	Não relatado	3 diariamente sessões / 30 minutos	A ETCC pode ter um efeito neuromodulador nas variáveis neuropsicológicas e a diferença individual e diferentes abordagens de testes e estimulação têm um impacto significativo nos resultados finais.	Não relatado
Bennabi et al (2015)	2 mA/ 35 cm ² / ânodo em F3 e cátodo em FP2	4 semanas	Não relatado / 30 minutos	Em ambos os grupos houve melhora dos sintomas depressivos após 10 sessões. Não foram observadas	Desconforto transitório no couro cabeludo

				diferenças em relação ao efeito antidepressivo da ETCC ativa em comparação com a simulação. Observou-se também que altos níveis de resistência aos medicamentos estão associados a pior resposta ao tratamento.	
Brunoni et al (2013)	2 mA/ 25 cm ² / ânodo em F3 e cátodo em F4	10 dias	1 diário sessão / 30 minutos	Diferença significativa nas pontuações MADRS ao comparar o grupo de tratamento combinado (sertralina/ ETCC ativa) versus sertralina isoladamente.	Vermelhidão da pele no couro cabeludo
Boggio et al (2008)	2mA/35cm ² / ânodo na linha média e 2 cm acima do íon e cátodo em F3	2 semanas	10 sessões / 20 minutos	A estimulação cortical com ETCC está associada a uma redução significativa nos escores de depressão específicos do local de estimulação e dura pelo menos 30 dias após a conclusão do tratamento	Dor de cabeça leve e transitória, coceira e vermelhidão no local da estimulação
Moirand et al (2022)	2mA/35cm ² /ânodo em F3 e cátodo em F4	5 dias	10 sessões / 30 minutos	Não foram observadas diferenças entre os dois grupos na inclusão	Não relatado

DISCUSSÃO

Entre os 13 estudos selecionados, a maioria apresentou boas evidências sobre a ETCC como uma alternativa terapêutica promissora para pacientes com TDM, embora alguns aspectos devam ser considerados, como o tamanho da amostra.

Considerando o tamanho da amostra, apenas três estudos utilizaram amostra superior a 200 pacientes^{14, 15, 17}, o que se torna um fator limitante para o estudo e, conseqüentemente, para a validação da ETCC nos protocolos de tratamento. Portanto, são necessários mais ECRs com mais de 3 dígitos para estabelecer um padrão de resultado terapêutico satisfatório, ao mesmo

tempo que é capaz de alterar toda a interpretação dos resultados. No entanto, Yokoi et al²⁴ afirmaram que não se pode concluir que a ETCC não seja eficaz para depressão resistente ao tratamento (DRT) porque muitos ensaios na amostra recrutaram um pequeno número de participantes por grupo, e esta lógica pode ser aplicada a esta revisão sistemática no MDD.

Em relação à configuração da ETCC, apenas Wolkenstein e Plewnia²² utilizaram corrente elétrica de 1mA; e Brennan et al 2016¹⁰, de 1,5mA. Os demais estudos utilizaram corrente de intensidade de 2mA. Quanto ao tamanho dos eletrodos, as dimensões variaram entre 20cm², 25cm² e 35cm². Todas essas configurações estão de acordo com os protocolos utilizados em ECRs mais recentes.

Ao avaliar os resultados das escalas de avaliação de depressão, metanálises anteriores de ECRs encontraram uma melhora significativa nos escores de depressão em pacientes com TDM^{25, 26} e taxas de resposta e remissão mais altas²⁶ no grupo ETCC ativa em comparação ao grupo ETCC simulada, padrão que tem se repetido em estudos mais atuais, como demonstrado em nosso estudo. Contraditoriamente, uma meta-análise de 2013²⁷ não encontrou diferença nas taxas de resposta ou remissão entre os grupos ETCC ativa e ETCC simulada. Além disso, nosso estudo revela que quanto mais sessões de ETCC, maiores serão as reduções nos escores de depressão.

Alguns estudos apontam que a ETCC apresentou resultados inferiores em relação ao tratamento medicamentoso com ISRS (ex. Escitalopram e Sertralina) como monoterapia. Nesses casos, a ETCC obteve melhores resultados quando associada à terapia medicamentosa^{14, 13, 15}. Nosso estudo também mostrou que, isoladamente, a ETCC anódica é muito superior à ETCC placebo, demonstrando uma redução significativa nos escores de avaliação de depressão.

Em termos de desfechos clínicos nesses pacientes, a melhora da memória de trabalho²², sintomas de depressão, ansiedade e insônia foram os principais desfechos relatados²³. No estudo de Goerigk e colegas¹⁴, a insônia melhorou após o uso de Escitalopram e a ETCC ativa só foi superior ao placebo nesse desfecho. Brennan et al 2016¹⁰ demonstraram que a ETCC anódica foi capaz de melhorar o reconhecimento da raiva e da felicidade. Para os autores, esses achados indicam que em níveis mais baixos de expressão, os pacientes com TDM podem se beneficiar da ETCC no reconhecimento de expressões felizes.

CONCLUSÃO

Existem muitos resultados promissores sobre o uso da ETCC como alternativa terapêutica, porém, a maioria dos ECR apresenta viés de tamanho de amostra inadequado, o que pode inferir resultados mais negativos ou mais positivos. Embora este seja um importante fator

limitante, este estudo identificou que, em ECRs com maior tamanho amostral, os resultados indicaram que a ETCC, especialmente quando associada a medicamentos antidepressivos, é útil na melhora dos sintomas depressivos. Para obter resultados significativos, é necessário que sejam realizados ECRs adicionais com uma amostra maior.

REFERÊNCIAS

1. Cordioli AV, Knapp P. A terapia cognitivo-comportamental no tratamento dos transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2008 Oct;30(supl 2):s51–3.
2. OPAS. Transtornos mentais - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. 2019. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/transtornos-mentais>
3. American Psychiatric Association - APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
4. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-4. *Depression and Anxiety*. 2013 Nov 22;31(6):459–71.
5. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*. 2016 Feb;127(2):1031–48.
6. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*. 2006 Jul;117(7):1623–9.
7. Marinho TF. Recomendação da sbnc para localização de eletrodos e montagens de EEG. Sociedade Brasileira De Neurofisiologia Clínica Filiada À International Federation Of Clinical Neurophysiology. 2017. Available from: https://sbnc.org.br/wp-content/uploads/2015/05/1512584738_Norma_montagens_EEG_.pdf
8. Baeken C, Brunelin J, Duprat R, Vanderhasselt M-A. The application of tDCS in psychiatric disorders: a brain imaging view. *Socioaffective Neuroscience & Psychology* [Internet]. 2016 Mar 17 [cited 2020 Apr 6];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4799388/#>

9. PRISMA. PRISMA [Internet]. prisma-statement.org. 2021. Available from: <https://prisma-statement.org/>
10. Brennan S, McLoughlin DM, O'Connell R, Bogue J, O'Connor S, McHugh C, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex enhances emotion recognition in depressed patients and controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2016 Sep 23;39(4):384–95.
11. Loo CK, Alonzo A, Martin D, Mitchell PB, Galvez V, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2012 Jan;200(1):52–9. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/transcranial-direct-current-stimulation-for-depression-3week-randomised-shamcontrolled-trial/C9DCA7D9B299A91A1D35C76660346E92>
12. Park S, Choi W-J, Kim S, Kim B, Son SJ, Roh D, et al. Effects of transcranial direct current stimulation using miniaturized devices vs sertraline for depression in Korea: A 6 week, multicenter, randomized, double blind, active-controlled study. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 2020 Aug 1;127:42–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464489/>
13. Oh J, Jang K-I, Jeon S, Chae J-H. Effect of Self-administered Transcranial Direct Stimulation in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Single-blinded Clinical Trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2022 Feb 28;20(1):87–96.
14. Goerigk SA, Padberg F, Chekroud A, Kambeitz J, Bühner M, Brunoni AR. Parsing the antidepressant effects of non-invasive brain stimulation and pharmacotherapy: A symptom clustering approach on ELECT-TDCS. *Brain Stimulation*. 2021 Jul;14(4):906–12.
15. Goerigk SA, Padberg F, Bühner M, Sarubin N, Kaster TS, Daskalakis ZJ, et al. Distinct trajectories of response to prefrontal tDCS in major depression: results from a 3-arm randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2021 Mar 1;46(4):774–82. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-020-00935-x>
16. Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, Zanão TA, de Oliveira JF, Goulart A, et al. The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study. *JAMA Psychiatry*. 2013 Apr 1;70(4):383.

17. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borriero L, Moreno ML, Fernandes RA, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 29;376(26):2523–33.
18. Bennabi D, Nicolier M, Monnin J, Tio G, Pazart L, Vandel P, et al. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clinical Neurophysiology*. 2015 Jun;126(6):1185–9.
19. Moirand R, Imbert L, Haesebaert F, Chesnoy G, Bediou B, Poulet E, et al. Ten Sessions of 30 Min tDCS over 5 Days to Achieve Remission in Depression: A Randomized Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2022 Jan 31;11(3):782. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35160235/>
20. Sharafi E, Taghva A, Arbabi M, Dadarkhah A, Ghaderi J. Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression: A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial. *Clinical EEG and Neuroscience* [Internet]. 2019 Jul 15;50(6):375–82. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1550059419863209>
21. 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2008 Mar;11(2):249–54.
22. Wolkenstein L, Plewnia C. Amelioration of Cognitive Control in Depression by Transcranial Direct Current Stimulation. *Biological Psychiatry*. 2013 Apr;73(7):646–51.
23. Zhou Q, Yu C, Yu H, Zhang Y, Liu Z, Hu Z, et al. The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia. *Sleep Medicine*. 2020 Jun;70:17–26.
24. Yokoi Y, Narita Z, Sumiyoshi T. Transcranial Direct Current Stimulation in Depression and Psychosis: A Systematic Review. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2017 Sep 20;49(2):93–102.
25. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological Medicine* [Internet]. 2012 Jan 12 [cited 2019 Nov 18];42(9):1791–800. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/transcranial-direct->

current-stimulation-in-the-treatment-of-major-depression-a-metaanalysis/96254C1048E1706414248C27C4E9BCA5

26. Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2014 Apr 8 [cited 2019 Nov 18];17(09):1443–52. Available from: <https://academic.oup.com/ijnp/article/17/9/1443/2357138>

27. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Nov 18];47(1):1–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395612003056>