

ALINE MARIA IANNONE RIBEIRO

**CONTRIBUIÇÕES AO ESTUDO DOS EFEITOS DA
NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA SOBRE PARÂMETROS
NEUROPSICOLÓGICOS NORMAIS E EM DISTÚRBIOS
NEUROPSIQUIÁTRICOS**

BRASÍLIA
2017



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PROCESSOS PSICOLÓGICOS BÁSICOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

ALINE MARIA IANNONE RIBEIRO

**CONTRIBUIÇÕES AO ESTUDO DOS EFEITOS DA
NEUROMODULAÇÃO NÃO-INVASIVA SOBRE PARÂMETROS
NEUROPSICOLÓGICOS NORMAIS E EM DISTÚRBIOS
NEUROPSIQUIÁTRICOS**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências do Comportamento, na área de concentração Cognição e Neurociências do Comportamento da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil Neto
Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Pedro de Mello Cruz

BRASÍLIA
2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil Neto (Presidente)

Departamento de Ciências Fisiológicas

Instituto de Biologia - IB

Universidade de Brasília - UnB

Prof.^a. Dr^a Maria Clotilde Henriques Tavares (Membro Titular)

Departamento de Ciências Fisiológicas

Instituto de Biologia - IB

Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. Luciano Grüdtner Buratto (Membro Interno ao Programa)

Departamento de Processos Psicológicos Básicos

Instituto de Psicologia – IP

Universidade de Brasília – UnB

Prof. Dr. Nasser Allam (Membro Externo)

Clínica NA Neurociências

Prof. Dr. Fábio Viegas Caixeta (Membro Suplente)

Departamento de Ciências Fisiológicas

Instituto de Biologia - IB

Universidade de Brasília – UnB

*Dedico esta tese ao universo da neurociência,
composto pelos brilhantes e incansáveis
pesquisadores e profissionais de todo o mundo,
que buscam de forma altruísta, a cura dos males
que afligem a humanidade.*

AGRADECIMENTOS

Preliminarmente, cabe-me dedicar especial agradecimento ao caríssimo professor Dr. Joaquim Brasil Neto, meu Mestre e Orientador, pela sua inestimável competência, dedicação, simplicidade e, sobretudo, pela incansável disponibilidade com que me orientou no decorrer desta gratificante e enriquecedora jornada. Ao ensejo, gostaria de consignar minha profunda admiração a esse brilhante Neurologista e ser humano, um verdadeiro agente de transformação, responsável pelo conhecimento que adquiri ao longo desses últimos anos. Por intermédio dessa magnífica orientação pude desvendar o maravilhoso universo que envolve a neuromodulação. Minha gratidão!

Ao prezado Co-orientador, Professor Dr. Antônio Pedro de Mello Cruz, pelo empenho e ensinamentos relativos aos processos de ansiedade e de dor, que culminaram na melhor compreensão do uso das técnicas de neuromodulação, que vêm sendo utilizadas no tratamento dessas patologias. Agradeço verdadeiramente!

Ao caro Pesquisador e parceiro, o ilustre Neurologista Dr. Nasser Allam, por ter sido um dos meus grandes incentivadores nessa jornada de conhecimentos sobre a neuromodulação, antes mesmo do meu ingresso no doutorado e, ainda, por suas inúmeras contribuições clínicas nessa área, sempre confiando a mim o acompanhamento de muitos de seus estimados pacientes.

Ao Pesquisador, Neurologista, Dr. Felipe Fregni, Pesquisador do *Laboratory of Neuromodulation & Center of Clinical Research Learning do Spaulding Rehabilitation Hospital*, afiliado à *Harvard Medical School*, em Boston-MA, por ter permitido a minha participação nas atividades científicas e acadêmicas de seu renomado Laboratório, na condição de “*Pesquisadora Assistente*”, o que engrandeceu de forma inestimável minha

experiência e agregou conhecimentos à minha formação acadêmica, integrando as atividades na qualidade de “doutorado sanduíche”, no ano de 2016. Minha admiração!

Aos Professores, Neuropsicólogos, Dra Sandra Carvalho e Dr. Jorge Leite, do *Laboratory of Neuromodulation & Center of Clinical Research Learning do Spaulding Rehabilitation Hospital*, do ilustre Professor Felipe Fregni, por suas contribuições por meio das colaborações acadêmicas durante a elaboração dos projetos de pesquisa do presente doutoramento, além de me proporcionar aprender mais aprofundamente acerca do tema objeto desta tese.

À minha família pelo incentivo e apoio incondicional, e pelo ensinamento no sentido de buscar a realização dos nossos sonhos. Dedicção, persistência e entusiasmo são atitudes e conceitos perseguidos ao longo de toda minha vida.

Agradeço ainda à participação da ilustríssima Banca Examinadora composta de brilhantes profissionais do meio acadêmico.

Finalmente, celebro esta significativa conquista, agradecendo a todas as pessoas que, direta ou indiretamente colaboraram na concretização deste sonho, que ora se torna uma gratificante realidade, assumindo o compromisso de aplicar efetivamente os conhecimentos adquiridos através desse Doutorado em prol da ciência e da pesquisa!
Muito Obrigada!

RESUMO

Em todo o mundo, em virtude do aumento da prevalência de transtornos neuropsiquiátricos e neurológicos, alto custo dos tratamentos farmacológicos, e aumento do número de pacientes refratários aos tratamentos convencionais, novas técnicas, menos invasivas, com menos efeitos colaterais e com resultados promissores têm surgido com o advento das técnicas de estimulação não-invasiva do cérebro (*Non-Invasive Brain Stimulation* – NIBS). A partir da introdução da estimulação não-invasiva do córtex motor por Barker et al. (1985), surgiu a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), atualmente voltada também para o tratamento da depressão e, mais recentemente, na última década, dos transtornos neurológicos, como a epilepsia e a Doença de Parkinson (DA). Outras patologias, como os transtornos de ansiedade, doenças do sistema nervoso central (Acidente Vascular Cerebral – AVC), demências e distúrbios cognitivos (Doença de Alzheimer), dor, entre outros, têm se beneficiado com o tratamento da EMT e de técnicas não-invasivas mais recentemente desenvolvidas, como a Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC). Embora essas técnicas utilizem processos físicos e fisiológicos distintos, ambas utilizam como princípios a estimulação ou inibição de regiões cerebrais, gerando um efeito modulatório da disfunção, em regiões específicas do sistema nervoso envolvidas em certas patologias. Contudo, mesmo com o avanço destas técnicas e, sabendo de suas vantagens e desvantagens, no tratamento de transtornos específicos, novos estudos são necessários a fim de propiciar o desenvolvimento de novos protocolos terapêuticos desses transtornos. Nesta tese apresentamos quatro contribuições originais ao estudo da neuromodulação não invasiva do sistema nervoso: um revisão das possíveis aplicações clínicas dessas técnicas nos distúrbios de ansiedade e em outras condições neuropsiquiátricas; um estudo experimental dos efeitos da ETCC sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo sobre a memória de trabalho de voluntários idosos; dois estudos de caso de tratamento de ETCC, respectivamente, de transtorno cognitivo leve e de distonia generalizada. Concluímos que a EMT e a ETCC apresentam potencial terapêutico nos distúrbios neuropsiquiátricos, transtornos cognitivos leves e distonias, além de serem ferramentas interessantes para o estudo da fisiologia normal do sistema nervoso.

Palavras-chave: Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC), transtornos neuropsiquiátricos e neurológicos, efeito neuromodulatório, aplicações terapêuticas.

ABSTRACT

Throughout the world, due to the increased prevalence of neuropsychiatric and neurological disorders, high cost of pharmacological treatments, and an increase in the number of patients refractory to conventional treatments, new techniques, less invasive, with fewer side effects and with promising results have arisen with the advent of Non-Invasive Brain Stimulation (NIBS) methods. From the introduction of non-invasive motor cortex stimulation by Barker et al. (1985), Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), now also focused on the treatment of depression and, even more recently, neurological disorders such as epilepsy and Parkinson's disease (PD). Other pathologies, such as anxiety disorders, central nervous system diseases, dementias and cognitive disorders (Alzheimer's Disease), and pain, among others, have benefited from the treatment by TMS and other non-Invasive techniques such as Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). Although these techniques work through different physical and physiological processes, both use the principle of stimulation or inhibition of brain regions, generating a modulatory effect of the dysfunction, in specific regions of the nervous system involved in certain pathologies. However, even with the advancement of these techniques and, knowing their advantages and disadvantages in the treatment of specific disorders, new studies are necessary in order to foster the development of new therapeutic protocols for these diseases. In this thesis we present four original contributions to the study of noninvasive neuromodulation of the nervous system: one review of the possible clinical applications of these techniques in anxiety disorders and other neuropsychiatric conditions; one experimental study of the effects of tDCS on the left dorsolateral prefrontal cortex on the working memory of elderly volunteers; two case-studies of the treatment of tDCS, respectively, of mild cognitive impairment and generalized dystonia. We conclude that EMT and ETCC present therapeutic potential in neuropsychiatric disorders, mild neurocognitive disorders and dystonias, and are interesting tools for the study of normal nervous system physiology.

Keywords: Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), neuropsychiatric and neurological disorders, neuromodulatory effect, therapeutic applications.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Encefálico
CPFDL	Córtex pré-frontal dorsolateral
CPFDLe	Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo
CPFDLd	Córtex pré-frontal dorsolateral direito
CC	Corrente Contínua
EEG	Eletroencefalografia
EMT	Estimulação Magnética Transcraniana
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
DA	Doença de Alzheimer
DM	Distúrbios do Movimento
DP	Doença de Parkinson
F3	Córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo
F4	Córtex pré-frontal dorsolateral direito
FC3	Área pré-motora esquerda
FC4	Área pré-motora direita
Fp2	Região supra orbital direita
K+	Potássio
M1	Córtex motor primário
mA	miliampères
mV	Milivolts
ms	Milisegundos
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
Na+	Sódio
PD	<i>Panic Disorder</i>
PET	Tomografia de Emissão de Pósitrons
PTSD	<i>Posttraumatic stress disorder</i>

SMA	Área motora suplementar
tDCS	<i>Transcranial Direct Current Stimulation</i>
TMS	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
TP	Transtorno de Pânico
V	Volts

SUMÁRIO

Banca Examinadora	i
Dedicatória	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract	vii
Lista de Figuras e Tabelas	ix
INTRODUÇÃO	2
1. HISTÓRICO	2
2. Efeitos da ETCC sobre parâmetros neuropsicológicos normais em voluntários sadios	24
3. ETCC e modulação dos transtornos neuropsiquiátricos	27
3.1 Transtorno de Ansiedade	28
3.1.1 Transtorno de Pânico (TP)	28
3.2 Transtorno Obsessivo-compulsivo e Transtornos Relacionados	30
3.3 Transtorno Relacionado a Traumas e a Estressores: Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)	32
3.3.1 Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)	33
4.1 ETCC na modulação das doenças neurodegenerativas	36
4.1.1 ETCC e modulação do declínio cognitivo leve (DCL)	38
4.1.2 ETCC e modulação da Doença de Alzheimer (DA)	39
5. Distúrbios do Movimento (DM)	43
5.1 ETCC e neuromodulação na Doença de Parkinson (DA)	43
6. ETCC na modulação da dor	51
6.1 Dor e cognição	52
7. Doenças Vasculares do Sistema Nervoso	58
8. OBJETIVOS	61
9. CONTRIBUIÇÕES	63
9.1 CONTRIBUIÇÃO I	63
9.1.1 Objetivo	63
9.1.2 Considerações gerais sobre o estudo	63
9.1.3 Discussão e conclusões	64

9.2	CONTRIBUIÇÃO II	73
9.2.1	Objetivo	73
9.2.2	Considerações gerais sobre o estudo	73
9.2.3	Discussão e conclusões	75
9.3	CONTRIBUIÇÃO III	79
9.3.1	Objetivo	79
9.3.2	Considerações gerais sobre o trabalho	80
9.3.3	Discussão e conclusões	80
9.4	CONTRIBUIÇÃO IV	85
9.4.1	Objetivo	86
9.4.2	Considerações gerais sobre o estudo	86
9.4.3	Discussão e Conclusão	89
10.	DISCUSSÃO E CONCLUSÕES FINAIS	110
11.	PERSPECTIVAS DE ESTUDOS FUTUROS	116
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

INTRODUÇÃO

1. HISTÓRICO

Mesmo antes de o homem ser capaz de armazenar e descarregar energia elétrica de modo seguro e confiável, há relatos históricos do uso “medicinal” e terapêutico da estimulação elétrica do crânio, que remontam desde a Antiguidade. Scribonius Largus, médico do imperador romano Claudius (43-48 d.C.) descreveu em seu livro *Compositiones Medicae* (Largus, 1529) a aplicação ao crânio da descarga elétrica do “peixe-torpedo”, gerando uma descarga elétrica de até 50V, para aliviar dores de cabeça. Alguns membros da família desse peixe-torpedo recebiam a denominação de *Hypnos* e família *Narke* (de narcótico), ilustrando os efeitos de entorpecimento associados à descarga elétrica por esse peixe, tendo sido também observados por outros autores da Antiguidade. Ainda na mesma data, no Império Muçulmano, outra espécie do peixe-torpedo foi usada para o controle de crises convulsivas em pacientes (Boggio, 2006). Adicionalmente, no final do século XVIII, após os relatos iniciais positivos sobre a utilização do peixe-elétrico como forma de induzir estimulação elétrica cerebral, a investigação do uso terapêutico foi impulsionada após a descoberta dos princípios básicos do eletromagnetismo por Alessandro Volta, da Universidade de Pávia, em 1800, com o desenvolvimento da primeira pilha voltaica. Ainda nesse período, Luigi Galvani, professor da Universidade de Bolonha (Itália), publicou diversos experimentos sobre eletricidade (Piccolino, 1998), sugerindo que ao colocar dois metais carregados com cargas elétricas estáticas em contato com o nervo interno da coxa de um sapo, provava a existência de uma “eletricidade animal” inerente e, que Alessandro Volta criticou a hipótese experimental do colega e demonstrou que, ao contrário do que era proposto por Galvani, nenhuma espécie possuía “eletricidade animal”; Volta afirmava que os resultados obtidos por Galvani eram devidos ao uso do material utilizado, que era capaz de gerar eletricidade. Em 1880, Alessandro

Volta foi homenageado pela Comissão Internacional de Eletrotécnica pelo desenvolvimento da primeira bateria elétrica capaz de produzir corrente elétrica de maneira estável, a chamada pilha voltaica. No início do século XIX, o sobrinho de Luigi Galvani, Giovanni Aldini, professor de física da Universidade de Bolonha (Itália) iniciou experimentos com estimulação elétrica do córtex cerebral exposto de cadáveres (de presos condenados e recentemente decapitados) a partir da remoção da calota craniana e uso da pilha voltaica para estimular o córtex cerebral e observar contrações da musculatura facial contralateral (Zago, Ferrucci, Fregni, & Priori, 2008), porém, Aldini não estudou sistematicamente os efeitos da localização anatômica.

Foi apenas no final do século XIX, em 1874, que o médico norte-americano Robert Bartholow fundador da Associação Americana de Neurologia e Professor Emérito da Escola Médica da Filadélfia, foi o primeiro a utilizar estimulação elétrica no córtex cerebral da paciente Mary Rafferty, com exposição do córtex cerebral secundária a uma erosão cancerosa do crânio (Harris & Almerigi, 2009). Bartholow gerava uma corrente elétrica, gerada por uma bateria voltaica, diretamente nas meninges de uma paciente cujo crânio se encontrava erodido por um epitelioma que havia causado a abertura de um orifício de quase 5 cm, que deixava exposto o cérebro (Harris & Almerigi, 2009). A estimulação elétrica direta nesta paciente levou a espasmos musculares e convulsões seguidas por rebaixamento no nível de consciência, e paralisia motora (Zago et al., 2008). Bartholow foi muito criticado nos Estados Unidos e Europa e teve que retratar-se, abandonando também suas pesquisas (Harris & Almerigi, 2009). Apesar da dificuldade de divulgação desse e de outros experimentos, esses cientistas contribuíram para futuras gerações de cientistas que culminaram na observação sistemática e pesquisa da estimulação cerebral no início do século XX.

Foi em meados do século XX (1930-1970) que a neuromodulação sofreu uma enorme revolução a partir dos avanços da eletroconvulsoterapia, com os estudos de eletrofisiologia animal e o desenvolvimento da pesquisa clínica, com ensaios clínicos

controlados e randomizados. A história da eletroconvulsoterapia (ECT) começou na Itália, em 1896 com o professor de Psiquiatria da Universidade de Roma, Ézio Sciamanna e por seu aluno, Ugo Cerletti, em 1935. A ECT passou a ser disseminada como uma forma mais segura de indução de crise convulsiva terapêutica em pacientes com condições psiquiátricas graves, na Europa e nos Estados Unidos, após a Segunda Guerra Mundial (Passione, 2004). Provavelmente devido à sua eficácia, a ECT começou a ser utilizada de forma indiscriminada e também supostamente utilizada de forma punitiva em manicômios, tornando-se estigmatizada entre o público leigo e mesmo entre muitos médicos e, passando a ser subutilizada (Lauber, Nordt, Falcato, & Rössler, 2005). Enquanto isso, na metade do século XX, a estimulação elétrica cerebral era estudada no Canadá, por Wilder Penfield que desenvolveu o “procedimento de Montreal” que consistia em, durante o procedimento neurocirúrgico, estimular diferentes áreas do cérebro para identificar a origem de um foco epiléptico, para em seguida, ser retirado (Steelman, 1947). Durante a cirurgia, era comum o paciente ser despertado para que ele descrevesse, em detalhes, o que estava sentindo para que o cirurgião chegasse no local exato do foco. A partir desses relatos, Penfield foi capaz de mapear representações somatotópicas do corpo humano nos córtex motor e sensorial, conhecida nos dias de hoje como “homúnculos de Penfield”.

Foi então que, a partir dos experimentos de Penfield e com as descobertas e os avanços das técnicas de estimulação cerebral, Anthony Barker et al., em 1985, em Sheffield, na Inglaterra, desenvolveu uma técnica conhecida por estimulação magnética transcraniana (no inglês, *transcranial magnetic stimulation - TMS*), que consistia na indução de pulsos eletromagnéticos fortes capazes de excitar o córtex motor, provocando movimentos involuntários na região do corpo correspondente à região do córtex estimulada (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985). Este momento foi um marco na história das neurociências,

caracterizado pelo surgimento das técnicas de estimulação cerebral não invasivas (no inglês, *non invasive brain stimulation* - NIBS).

Em todo o mundo, o uso clínico de técnicas de neuromodulação não invasivas no campo da Neurologia, Psiquiatria e Neuropsicologia tem crescido exponencialmente nos últimos anos. Dentre essas técnicas, destacam-se a estimulação magnética transcraniana - EMT (no inglês, *transcranial magnetic stimulation* - TMS) e a estimulação transcraniana por corrente contínua - ETCC (no inglês, *transcranial direct current stimulation* - tDCS). A primeira descrição de estimulação magnética do cérebro humano foi publicada. Nos anos seguintes, a possibilidade de estimular o córtex motor humano de maneira não-invasiva e indolor foi explorada clinicamente, para estudo do tempo de condução motora central, com a técnica de potenciais evocados motores (Mayr, Baumgartner, Zeitlhofer, & Deecke, 1991) e também como uma ferramenta experimental de estudo da fisiologia e plasticidade do sistema nervoso (Cohen et al., 1991; Topka, Cohen, Cole, & Hallett, 1991). A EMT, portanto, introduzida por Barker et al., em 1985 (Barker et al., 1985; Brasil-Neto, Boechat-Barros, & da Mota-Silveira, 2003; Pascual-Leone et al., 1998) mostrou-se útil para o estudo das vias motoras e para o mapeamento topográfico não-invasivo do córtex motor humano (Brasil-Neto et al., 2003; Pascual-Leone, 1998). Em 1994, entretanto, ficou claro que estímulos magnéticos repetidos, aplicados sobre o córtex motor humano, eram capazes de produzir alterações da excitabilidade cortical que perduravam após o término da sessão de estimulação (Pascual-Leone et al., 1994). Este achado foi interessante pois era remanescente dos resultados obtidos por estimulação elétrica do hipocampo e do cerebelo de animais e que resultaram na descrição dos fenômenos de potenciação a longo prazo (LTP) e depressão a longo prazo (LTD). A definição de LTP (do inglês, (“*long term potentiation*”) originalmente foi proposta por Bliss & Lomo em 1973 sendo um persistente aumento dos potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPSs), podendo durar horas após o estímulo, seguindo breve estímulo de alta frequência através de vias aferentes

(Bliss & Gardner-Medwin, 1973; Malenka, 1991). A LTP tem sido envolvida na formação de representações e armazenamento de informação para outras funções cognitivas além da memória (Brasil-Neto, 2012; 2017). Tendo em vista os mecanismos que aumentam a eficácia das conexões entre as sinapses, para evitar saturação deve existir um mecanismo que diminua essa eficácia. Embora não se saiba qual a duração máxima da LTP, em alguns casos, ela pode durar por mais de um ano (Purves et al., 2010). Essa longa duração nos mostra que essa forma de plasticidade sináptica é capaz de funcionar como um mecanismo para o armazenamento de longa duração da informação. A LTP ocorre em cada um dos três tipos de sinapses excitatórias do hipocampo e também em muitas outras sinapses em várias outras regiões do encéfalo, incluindo o córtex, a amígdala e o cerebelo. Apesar da LTP ter sido descoberta há cerca de 40 anos, seu mecanismo molecular até recentemente não era bem compreendido. Um avanço nesse sentido ocorreu na metade da década de 1980, quando se descobriu que antagonistas dos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA impedem a LTP, mas não apresentam efeito sobre a resposta sináptica evocada por estimulação de baixa frequência das colaterais de Schaffer. A estimulação elétrica das colaterais de Schaffer produz efeitos potenciais excitatórios pós-sinápticos (PEPSs) nas células pós-sinápticas em CA1. Na ausência de repetição, a LTP entra em um período de decadência passiva por dias. A LTD (do inglês, “*long term depression*”) está correlacionada com diminuição prolongada, dependendo do uso, na força sináptica, em sinapses excitatórias. Uma descoberta fascinante é que, quando os pulsos são apresentados com baixa frequência, desenvolve-se ao efeito oposto, a depressão de longa duração (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2006). Propostos por mecanismos recíprocos, LTP e LTD têm sido consideradas tendo a mesma localização. Tanto a LTP quanto a LTD são mecanismos de plasticidade neuronal observados em conexões excitatórias que usam o glutamato como transmissor.

Uma das hipóteses para o mecanismo de ação da EMTr sobre o córtex motor humano é a indução de fenômenos semelhantes à LTP e LTD. Entretanto, ações sobre ritmos corticais subjacentes, alterações da liberação de neurotransmissores e ações em circuitos distantes, subcorticais, também têm sido postuladas (Lefaucheur et al., 2014).

Somente em 1996, Pascual-Leone publicou um artigo clássico, mostrando que a EMT de pulsos repetidos (EMTr) era capaz de produzir melhora em quadros graves de depressão resistente à terapia farmacológica (Pascual-Leone, Rubio, Pallardó, & Catalá, 1996). A partir do estudo das mudanças da excitabilidade cortical que podem ser induzidas pela EMTr (Pascual-Leone, 1998), essa forma de estimulação, aplicada em sessões repetidas, passou a ser utilizada em diversos transtornos neuropsiquiátricos, sempre com o intuito de excitar ou inibir de forma duradoura certas regiões do encéfalo que se supõe estejam implicadas na fisiopatologia desses distúrbios (Gomes, Brasil-Neto, Allam, & Rodrigues de Souza, 2012a; Iannone, Cruz, Brasil-Neto, & Boechat-Barros, 2016; Lefaucheur, Drouot, Keravel, & Nguyen, 2001; Looi et al., 2016). Mais tarde, surgiram novos estudos relevantes sobre o uso da EMTr como ferramenta útil no tratamento da depressão resistente à medicação (Boechat-Barros & Brasil-Neto, 2004a; Brasil-Neto et al., 2003), demonstrando sua validade como uma ferramenta modulatória na depressão. A partir de uma vasta bibliografia acumulada, em 1998 a EMTr então foi aprovada para o tratamento da depressão resistente à medicação, tanto pela *Food and Drug Administration* - FDA (Food and Drug Administration, 2011), nos Estados Unidos da América, quanto pelo Conselho Federal de Medicina CFM, em 2011, no Brasil.

A EMTr, portanto, utilizada inicialmente como propedêutica com o intuito de pesquisar as alterações das vias motoras em doenças neurológicas (Hallett, 2000, 2007), passou a ser utilizada como terapêutica experimental em doenças neuropsiquiátricas, como: (1) depressão (Boechat-Barros & Brasil-Neto, 2004a; Brasil-Neto et al., 2003; Chen et al., 1997; Dell'Osso et al., 2011; Fox, Buckner, White, Greicius, & Pascual-Leone, 2012; Fregni,

Liebetanz, et al., 2007; Fregni & Pascual-Leone, 2005; George, 2010; George et al., 1995; Gershon, Dannon, & Grunhaus, 2003); (2) mania (Belmaker & Grisaru, 1998; Ella et al., 2002; Kaptsan, Yaroslavsky, Applebaum, Belmaker, & Grisaru, 2003; Pathak, Sinha, & Praharaj, 2015; Saba et al., 2004; Sakkas et al., 2003); (3) transtorno obsessivo-compulsivo (Alonso et al., 2001; de Wit et al., 2015a; Greenberg et al., 2000; Kang, Kim, Namkoong, Lee, & Kim, 2009; Mantovani et al., 2006; Martin, Barbanoj, Perez, & Sacristan, 2003; Nauczyciel & Drapier, 2012; Sachdev, Loo, Mitchell, McFarquhar, & Malhi, 2007; Wu et al., 2010); (4) transtorno de estresse pós-traumático (Gijsman, 2005; Greenberg et al., 1997b; Grisaru, Amir, Cohen, & Kaplan, 1998b; Pallanti & Bernardi, 2009; Palm et al., 2009; Philip, Ridout, Albright, Sanchez, & Carpenter, 2016; Rosenberg et al., 2002); passou a ser utilizada no tratamento de doenças neurológicas, como: (1) Doença de Parkinson (Allam et al., 2007a; Pascual-Leone et al., 1994; Pascual-Leone, Valls-Solé, Toro, Wassermann, & Hallett, 1994; Valls-Solé et al., 1994; Wassermann & Lisanby, 2001); (2) epilepsia (Brasil-Neto, Araújo, Teixeira, Araújo, & Boechat-Barros, 2004; Chen et al., 1997; Kimiskidis, Kugiumtzis, Papagiannopoulos, & Vlaikidis, 2012; Tassinari, Cincotta, Zaccara, & Michelucci, 2003; Tergau, Naumann, Paulus, & Steinhoff, 1999) e, (3) dor crônica (Fregni, Freedman, & Pascual-Leone, 2007; Fricová et al., 2013; Kim et al., 2006; Lefaucheur, 2006; Li, Su, Hsieh, & Ho, 2013; O'Connell, Wand, Marston, Spencer, & Desouza, 2011; Plow, Pascual-Leone, & Machado, 2012; Pridmore, Oberoi, Marcolin, & George, 2005; Rokyta, Fricová, & Rokyta, 2012; Rollnik et al., 2002; Young, Sharma, & Deogaonkar, 2014), entre outras.

Os princípios físicos e fisiológicos da técnica têm sido estudados há algum tempo (Brasil-Neto, Cohen, et al., 1992; Brasil-Neto, Pascual-Leone, Valls-Solé, Cohen, & Hallett, 1992; Pascual-Leone et al., 1994, 1995). A técnica consiste na geração de pulsos magnéticos que produzem uma corrente pulsada na bobina. Os pulsos de corrente produzem um campo magnético rapidamente variável no tempo, dependendo da forma da bobina (as bobinas típicas

são em formato circular ou em forma de oito). O campo magnético, usualmente da ordem de 2 tesla (40.000 vezes o campo magnético da Terra e aproximadamente da mesma intensidade do campo magnético estático produzido por um aparelho de ressonância magnética), é conduzido através de uma bobina que entra em contato com o couro cabeludo do indivíduo e atravessa o crânio estimulando uma área cortical próxima (Brasil-Neto et al., 2003), resultando em diferentes efeitos neurais e comportamentais (Heinrichs, 2012a, 2012b).

O aparelho é, portanto, composto por uma unidade fixa e uma móvel, onde a fixa contém capacitores de armazenamento e a móvel contém uma bobina que se conecta à parte fixa. Uma vez que o banco de capacitores descarrega, é gerada corrente elétrica que passa pela bobina produzindo um campo magnético que deve ser de alta intensidade e breve duração (um “pulso”). Os estimuladores magnéticos podem funcionar com 2 tipos diferentes, clássicos de bobina: a bobina em forma de "8" (ou "em borboleta") e bobina circular. A grande vantagem da bobina em "8" é que ela produz uma estimulação mais focal, que se concentra na intersecção das "asas" da "borboleta". Já a bobina circular, quando posicionada sobre o vértex, por exemplo, estimula ambos os hemisférios cerebrais. É possível, entretanto, estimular preferencialmente o hemisfério cerebral esquerdo utilizando a bobina na posição em que a corrente flui no sentido anti-horário na bobina; para estimulação preferencial à direita, basta virar a bobina para o lado inverso. A direção do fluxo de corrente geralmente vem marcada nos modernos aparelhos. Os pulsos magnéticos podem ter diferentes morfologias, a saber: monofásicos ou bifásicos. Os pulsos bifásicos possuem componentes positivo e negativo e constituem uma onda senoidal; são comumente utilizados. Alguns aparelhos são capazes de produzir pulsos monofásicos, geralmente utilizados em protocolos experimentais (Brasil-Neto, 2017). Em relação ao número de pulsos, podem ser únicos ou repetitivos por unidade de tempo. À EMT com pulsos repetitivos dá-se o nome de estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr). Ainda, a EMTr pode ser de baixa (= ou < 1 Hz) e alta frequência (>1Hz), com efeitos opostos sobre a

excitabilidade cortical: a EMT de alta frequência aumenta a atividade neuronal e consequentemente aumenta o fluxo sanguíneo induzindo um aumento duradouro da excitabilidade neural da região tratada (Boechat-Barros & Brasil-Neto, 2004a; Cohen et al., 1995; Valls-Solé et al., 1994), ao passo que a EMT de baixa frequência diminui a atividade cerebral (Hoffman & Cavus, 2002; Huang & Rothwell, 2004), reduzindo a excitabilidade cortical, o que perdura por horas ou dias após a aplicação dos estímulos (Brasil-Neto, Cohen, et al., 1992; Brasil-Neto, Pascual-Leone, et al., 1992; Pascual-Leone et al., 1995). Adicionalmente, estudos sugerem que a EMTr normaliza o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), reduzindo o estresse (Czéh et al., 2002), sendo esta uma das razões pelas quais tem sido utilizada no tratamento de doenças psiquiátricas (Boechat-Barros & Brasil-Neto, 2004b; Brasil-Neto et al., 2004; Elder & Taylor, 2014).

Recentemente, pesquisadores se reuniram para desenvolver um guia para uso terapêutico da EMTr baseado em evidências quanto à sua eficácia em diversas patologias neurológicas e neuropsiquiátricas, como dor, distúrbios do movimento, esclerose múltipla, epilepsia, distúrbios de consciência, zumbido, depressão, transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, adicção, entre outras. Com base em inúmeros estudos com EMTr, propuseram uma classificação das evidências, onde: no nível A (“eficácia definitiva”) são propostos os seguintes protocolos, seguidos das patologias: (a) o efeito analgésico da EMTr de alta frequência (*high frequency*) do córtex motor primário (M1) contralateral à dor; (b) o efeito antidepressivo da EMTr-HF sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esquerdo. No nível B (“eficácia provável”) são propostos os seguintes protocolos: (a) EMTr de baixa frequência (*low frequency*) sobre o CPF DL direito para o tratamento da depressão; (b) EMTr-HF sobre o CPF DL esquerdo para o tratamento dos sintomas negativos da esquizofrenia; (c) EMTr-LF sobre o córtex motor primário (M1) do hemisfério contralesionado no tratamento do acidente vascular cerebral crônico. No nível C

(“possível eficácia”), a EMTr-LF sobre o córtex temporoparietal esquerdo no tratamento do zumbido e alucinações auditivas. Embora existam essas evidências para uso na prática clínica, ainda são necessários novos estudos para otimizar os protocolos e técnicas da EMTr (Lefaucheur et al., 2014).

Quanto aos aspectos éticos e de segurança relacionados à EMT, sabe-se que, em geral, essa técnica tem-se apresentado como segura, sem riscos ou sequelas neurológicas, cognitivas ou cardiovasculares que possam alterar a função cerebral (Fregni, Boggio, & Brunoni, 2012). Em *workshop* internacional, em 2008, em Siena (Itália) foram propostos diretrizes e parâmetros sobre a aplicação segura e os princípios éticos do uso da EMT (“*Present and Future of TMS: Safety and Ethical Guidelines*”) (Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009a), recomendando a aplicação de questionário aos pacientes e voluntários que serão submetidos à EMT, incluindo história de epilepsia, convulsão, história de síncope, história de trauma na cabeça seguido por perda de consciência, problemas de audição, gravidez, implantes metálicos no corpo, dispositivos cardíacos, neuroestimuladores implantados, uso de medicamentos que aumentem o risco de convulsão. Ainda que nenhuma dessas sejam contraindicações absolutas para o tratamento por meio da EMT, faz-se necessário o registro do histórico do paciente. A única contra-indicação absoluta quanto ao uso da EMT, conforme esse *guideline*, é quanto ao uso de materiais metálicos (implantados ou não), devendo, portanto, os pacientes portadores desses implantes evitarem o uso da EMT, uma vez que as correntes induzidas em eletrodos e implantes de superfície condutores podem fazer com que eles aqueçam (Roth, Levkovitz, Pell, Ankry, & Zangen, 2014; Sandrini, Umiltà, & Rusconi, 2011). O aumento da temperatura depende da forma, tamanho, orientação, condutividade e propriedades do tecido circundante do eletrodo ou implante, bem como os parâmetros do tipo, posição e estimulação da bobina EMT. Os eletrodos de prata e ouro são altamente condutores e podem aquecer excessivamente, potencialmente causando queimaduras na pele. A

temperatura de 50° C durante 100 s ou 55° C durante 10 s pode produzir queimaduras na pele (Roth et al., 2014; Sandrini et al., 2011). Adicionalmente, em pacientes com implantes de estimulação cerebral profunda (do inglês, *deep brain stimulation* - DBS) ou implante coclear que contêm eletrodos intracranianos conectados a fios subcutâneos no couro cabeludo, a EMT pode induzir tensão nos fios dos eletrodos se o implante é ligado ou desligado, o que pode resultar em estimulação involuntária no cérebro. Os impulsos da EMT também podem danificar o circuito interno de implantes eletrônicos perto da bobina, fazendo com que eles funcionem mal (Rossi et al., 2009a). Entretanto, Kühn et al., (2004) testaram as tensões induzidas na DBS em um crânio virtual com métodos semelhantes a Kumar & Chen, (1999) e relataram que tensões até 0,7 V conduzidas nos fios dos eletrodos são níveis seguros, estando abaixo das tensões geradas pela DBS (Kühn et al., 2004; Kumar & Chen, 1999; Rossi et al., 2009a). Adicionalmente, Schrader, Stern, Fields, Nuwer, & Wilson, (2005) avaliaram os efeitos do EMT de pulso único em um dispositivo de estimulação do nervo vago ou estimulação vagal (do inglês, *vagal nerve stimulation* - VNS) em relação a qualquer corrente induzida nas derivações da VNS durante a EMT e concluíram que EMT de pulso único pode ser aplicada com segurança a indivíduos que possuem um dispositivo de estimulação vagal implantado, não danificando o dispositivo através da EMT (Schrader et al., 2005). De fato, a restrição absoluta é o uso de implante coclear, não podendo os pacientes com implantes cocleares serem submetidos à EMT, uma vez que ainda não há dados de segurança sobre o uso da EMT em indivíduos com implantes cocleares e, as considerações físicas sugerem que provavelmente não é seguro. O pulso da EMT pode induzir altas tensões na antena, podendo mover ou desmagnetizar o ímã permanente, podendo causar mau funcionamento ou danos ao chip eletrônico. Além disso, os implantes cocleares não são compatíveis com ressonância magnética. Portanto, a EMT não deve ser realizada em indivíduos com implantes cocleares, a

menos que haja uma avaliação de segurança detalhada atestando que não há efeitos adversos (Rossi et al., 2009a).

Quanto aos efeitos colaterais já observados até hoje na literatura, podem ser: (a) alterações auditivas, pelo clique da EMT repetitiva, e que podem ser prevenidas com o uso de protetores auriculares; (b) convulsão, sendo esse o efeito colateral mais importante da EMT, embora raro com os parâmetros de estimulação usuais; (c) dor focal, cefaleia e desconforto, sendo esse o efeito mais comum, porém autolimitado (Rossi, Hallett, Rossini, & Pascual-Leone, 2009b).

Mais recentemente, outra técnica de estimulação transcraniana que vem sendo utilizada é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), que atualmente desponta como ferramenta promissora na indução da neuroplasticidade cortical e como ferramenta neuromoduladora (Kincses, Antal, Nitsche, Bártfai, & Paulus, 2004; Lapenta, Valasek, Brunoni, & Boggio, 2014; Nitsche et al., 2003).

O uso da corrente elétrica para tratamento dos transtornos psiquiátricos começou no século XVIII com o desenvolvimento da pilha voltaica, embora sua aplicação não tenha sido efetiva (Bikson et al., 2016; Brunoni et al., 2013; Murphy, Boggio, & Fregni, 2009; M. A. Nitsche & Fregni, 2007; Woods et al., 2016). Foi apenas nas décadas de 60 e 70 do século XX que o método não-invasivo de estimulação cerebral conhecido como polarização cerebral (*brain polarization*), similar à moderna ETCC, pôde proporcionar melhoras no humor e no estado de alerta em voluntários sadios (Bindman, Lippold, & Redfearn, 1962; Lippold & Redfearn, 1964), além de tratar depressão (Nias & Shapiro, 1974). Mais tarde, esse método foi abandonado, possivelmente devido ao avanço da psicofarmacologia (Brunoni et al., 2011) e pelo estigma social da eletroconvulsoterapia (ECT) que prejudicava o desenvolvimento e surgimento de novas formas não-invasivas de estimulação cerebral.

A ETCC, por sua vez, passou a ser utilizada como ferramenta de neuromodulação apenas no século atual, com os trabalhos de Priori *et al.* (1998), na Itália e, de Nitsche (Nitsche & Paulus, 2000), na Alemanha, que foram capazes de demonstrar que a aplicação de uma corrente elétrica contínua de baixa intensidade através de eletrodos localizados sobre o crânio, aumentava (estimulação anódica) ou diminuía (estimulação catódica) a excitabilidade cortical durante o período de estimulação, o que sugeria que a ETCC provavelmente atuava através da mudança do potencial de repouso da membrana (Bikson, Datta, Rahman, & Scaturro, 2010) modificando o limiar de disparo de potenciais de ação e a excitabilidade cortical (Purpura & McMurtry, 1965), podendo ainda, apresentar mecanismos de ação a nível sináptico. Em analogia com neuromoduladores farmacológicos, a ETCC não induz atividade entre redes neuronais, mas modula a atividade neuronal espontânea (Günther & Fritsch, 2010; Reis & Fritsch, 2011). Consequentemente, os efeitos dependem da fisiologia prévia das estruturas neurais a serem moduladas (Fricke et al., 2011; Moliadze, Fritzsche, & Antal, 2014; Sparing, Dafotakis, Meister, Thirugnanasambandam, & Fink, 2008).

Como técnica de neuromodulação, seus princípios físicos e fisiológicos requerem um equipamento menos complexo do que a EMT, sendo necessários apenas dois eletrodos: um cátodo e um ânodo que, dispostos em diferentes montagens, criam um fluxo de corrente elétrica contínua de baixa intensidade (1 ou 2 mA) que atinge uma região específica do córtex cerebral, modulando-a de acordo com a polaridade: a estimulação anódica induz aumento da excitabilidade por despolarização da membrana neuronal, enquanto a estimulação catódica tem efeito oposto de diminuição da excitabilidade em função de hiperpolarização da membrana (Nitsche & Paulus, 2000). A corrente elétrica, por sua vez, flui de um eletrodo para outro através do couro cabeludo e do córtex. Comparativamente, enquanto a EMT pode gerar correntes fortes capazes de produzir a despolarização dos neurônios até atingir o limiar de disparo de potenciais de ação, a ETCC modula a atividade cortical através de correntes elétricas

fracas, produzindo alteração no potencial de repouso da membrana e, conseqüentemente, na atividade cerebral (Fregni, Simon, Wu, & Pascual-Leone, 2005; Nitsche et al., 2008).

Um fato que chama a atenção é que a ETCC modula a excitabilidade cortical através de uma corrente elétrica fraca na forma de polarização da corrente direta no cérebro e, dependendo da polaridade de corrente direta, as taxas de disparo neuronal aumentam ou diminuem, provocando mudanças no potencial de membrana (Nitsche, Liebetanz, Tergau, & Paulus, 2002), na maioria das vezes aumentando com ETCC anódica e diminuindo com ETCC catódica, diminuindo a excitabilidade cortical motora (Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Portanto, na ETCC, a intensidade e duração dessas correntes podem diminuir ou aumentar a excitabilidade cortical modulados pelo neurotransmissor NMDA (N-Methyl-D-Aspartato), podendo durar minutos ou mesmo horas após o término da estimulação (Kincses, Antal, Nitsche, Bártfai, et al., 2004; Kuo & Nitsche, 2012; Nitsche & Paulus, 2000; Paulus, 2003). Estes efeitos prolongados após ETCC sugerem a influência da ETCC nos mecanismos de potenciação a longo prazo (*long-term potentiation* - LTP) e depressão a longo prazo (*long-term depression* - LTD) (Brasil-Neto, 2012; Floel, 2014b; Klein, Magerl, Hopf, Sandkuhler, & Treede, 2004; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003; Nitsche et al., 2002; Park, Seo, Kim, & Ko, 2014; Utz, Dimova, & Oppenlander, 2010).

As principais estratégias no uso da ETCC para modular a função cerebral podem ser definidas pelo objetivo de aumentar a excitabilidade cortical (promovendo inclusive LTP) na área de interesse ou de inibir as redes neuronais em determinada região específica do cérebro para promover a normalização do funcionamento cerebral. Uma vez que ocorre o aumento da excitabilidade cortical dos neurônios de uma região do cérebro, essa região promove aumento na performance ou no desempenho daquela região, possibilitando o processo de facilitação de tipo LTP entre os neurônios ativados (Klein et al., 2004; Lüscher & Malenka, 2012; Nitsche et al., 2002; Park, Seo, Kim, & Ko, 2013). Desta forma, ao aumentar a excitabilidade cortical do

cérebro, seja direta ou indiretamente, pode-se prover um estado fisiológico que suporta a aquisição de novas competências/habilidades (Floel, 2014a; Floel & Cohen, 2010) ou pode ainda facilitar o processo de aprendizagem (Brasil-Neto, 2012; Kincses, Antal, Nitsche, Bártfai, et al., 2004; Reis et al., 2008). Devido aos seus efeitos prolongados sobre a excitabilidade cortical e à baixa intensidade das correntes utilizadas para modular a atividade cerebral, o uso da ETCC tem sido disseminado em inúmeras pesquisas.

De acordo com a *US Food and Drug Administration* (FDA) (Food and Drug Administration, 2011), um dispositivo médico é definido como: "Um instrumento, aparelho, implemento, máquina, dispositivo, implante, reagente in vitro ou outro artigo similar ou relacionado, incluindo um componente ou acessório" que é reconhecido para o uso no diagnóstico, prevenção e tratamento em seres humanos sem usar caminhos químicos. A FDA estabeleceu três classificações diferentes para Dispositivos Médicos designados como Classe I, Classe II e Classe III com diferentes padrões e controles que garantem segurança e eficácia dependendo do risco do dispositivo. Por exemplo, o fio dental e os *band-aid* são dispositivos médicos de Classe I, monitores de pressão arterial não invasivos e dispositivos de estimulação elétrica percutânea, ou TENS (do inglês, *transcutaneous nerve stimulation*), para tratamento de dor ou para fins estéticos representam exemplos de dispositivos médicos de classe II e válvulas de substituição cardíaca ou eletrodos de estimulação cerebral profunda (do inglês, *deep brain stimulation* - DBS) são exemplos de dispositivos médicos de classe III. É importante notar que quase todos os dispositivos de estimulação elétrica não invasivos ou administrados por via percutânea foram considerados dispositivos médicos Classe II pelo FDA, após mais de 40 anos de dados sobre seu uso seguro. Com base na definição da FDA de um dispositivo médico e, reconhecendo o espectro de dispositivos regulados, inclui nessa definição dispositivos como a ETCC indicada para tratamentos médicos, fins de diagnóstico, ajudas de

bem-estar, dispositivos de entretenimento ou para qualquer outro propósito, como um dispositivo médico de acordo com a FDA.

Quanto à segurança e efeitos adversos da ETCC, os efeitos colaterais são leves, benignos e de curta duração. Em uma revisão sistemática recente, Brunoni et al., (2011) reuniram dados de estudos de ETCC realizados até 2010. De 172 artigos, 56% referiram efeitos adversos e 63% relataram pelo menos um efeito adverso. Além disso, quando foram avaliadas sistematicamente, as taxas de efeitos adversos comuns não diferiram entre os braços ativos dos estudos e os braços simulados. Estes incluíram prurido (39,3% *versus* 32,9%, respectivamente), formigamento (22,2% *versus* 18,3%), dor de cabeça (14,8% *versus* 16,2%), sensação de queimação (8,7% *versus* 10%) e desconforto (10,4% *versus* 13,4%). No entanto, a maioria dos estudos analisados não avaliou sistematicamente os efeitos adversos. Portanto, sugere-se que a publicação de ensaios de ETCC deve exigir avaliação sistemática e relatório da intensidade e frequência de efeitos adversos, mesmo que sejam leves ou se nenhum deles for observado. Embora seja comumente ignorado, o eritema induzido por ETCC (vermelhidão da pele) é um efeito adverso significativamente mais comum em grupos ativos comparativamente aos grupos controles com estimulação fictícia (Brunoni et al., 2012; Minhas, Datta, & Bikson, 2011; O'Connell et al., 2011). O eritema ocorre presumivelmente devido ao aumento do fluxo sanguíneo de vasos dérmicos que acompanha a aplicação real. Embora esse efeito seja geralmente benigno, pode comprometer o cegamento em ensaios randomizados e controlados (O'Connell et al., 2011) e, portanto, deve ser minimizado seguindo os procedimentos padrão em relação às aplicações de ETCC. Recentemente, também foi sugerido que o pré-tratamento tópico com cetoprofeno poderia reduzir o eritema induzido por ETCC (Brunoni et al., 2012). Em raras ocasiões, a ETCC levou a queimaduras superficiais na pele (Palm et al., 2009). No entanto, isso parece ocorrer somente quando os procedimentos padrão relativos à aplicação de ETCC (como preparação correta da pele, umidificação de esponjas com solução salina, limite

de tensão / corrente acima de uma impedância máxima, etc.) não são seguidos (Brunoni et al., 2012; Nitsche et al., 2008). Portanto, a segurança da ETCC é intimamente relacionada ao correto uso do equipamento, acessórios e protocolos.

De acordo com a FDA e outras agências reguladoras internacionais, eventos adversos graves são aqueles em que o resultado é (i) morte, (ii) risco de vida, (iii) hospitalização, (iv) deficiência / dano permanente, (v) anomalia congênita / defeito congênito, (vi) intervenção necessária para prevenir incapacidade permanente ou danos (para dispositivos implantáveis), (vii) e outros eventos graves, p.ex. convulsões refratárias, parada cardiorrespiratória, reação anafilática etc. Não foram relatados eventos adversos sérios atribuíveis à ETCC em mais de 10 mil indivíduos investigados na literatura contemporânea de ETCC (1998-2014). Especificamente, não houve relatos de parada cardiorrespiratória, convulsões ou danos cerebrais. Além disso, foram realizados testes específicos para enolase sérica, uma proteína associada à morte neuronal, sem efeito significativo e evidência de dano cerebral estrutural (Nitsche, Liebetanz, et al., 2003). Os estudos examinaram e não encontraram alterações anormais significativas na atividade eletroencefalográfica ou na variabilidade da frequência cardíaca (Brunoni, Schestatsky, Lotufo, Benseñor, & Fregni, 2014; Clancy, Johnson, Raw, Deuchars, & Deuchars, 2014). O limite de efeitos adversos foi sugerido em um estudo de segurança em ratos (Liebetanz et al., 2009), onde a densidade de carga necessária para induzir danos cerebrais foi pelo menos 100 vezes maior do que a densidade de carga utilizada nos ensaios de ETCC. Como o desconforto e a dor cutânea são induzidos com correntes 2-3 vezes superiores às usadas na maioria dos experimentos de ETCC, é altamente improvável que o limite de segurança seja alcançado nos estudos de ETCC humanos. Curiosamente, há uma descrição de um relato de caso em 1964 de "paralisia respiratória e motora com cólicas nas mãos, (...) náusea, [e sem] perda de consciência" durante a estimulação elétrica (Nitsche et al., 2008). Os autores mais tarde reconheceram que uma corrente 10 vezes

superior à amperagem pretendida foi acidentalmente aplicada neste protocolo. Embora as condições da estimulação neste evento, ou mesmo a natureza da resposta comportamental adversa não sejam claras, este relato de caso fornece uma importante lembrança do risco quando a estimulação elétrica é aplicada fora dos parâmetros de segurança bem estudados. O risco de ferimento permanente é representado por “Faça ETCC você mesmo” (“*Do It Yourself tDCS*” - DIY-tDCS) (Dubljevic, Saigle, & Racine, 2014) que promove aplicações de ETCC domésticas e não supervisionadas, fora das configurações controladas de laboratórios e centros clínicos. Portanto, a designação de risco pela FDA é específica tanto para o dispositivo utilizado quanto para o protocolo clínico - desse modo, a modificação de qualquer aspecto do dispositivo, eletrodos, protocolo (por exemplo, aumento da dose), ou inclusão / exclusão, requer uma nova análise do nível de risco. Este último ponto é crítico em relação ao chamado movimento “DIY-TDCS” ou produtos comerciais *ad hoc*, pois eles não podem comprovar os benefícios do uso da ETCC para uso clínico (Fregni et al., 2015).

Sobre as recomendações baseadas em evidências, a aplicação da ETCC apresentou risco mínimo em numerosos estudos quando foi aplicada em pesquisa ou estudos clínicos dentro dos parâmetros normais. Risco mínimo significa que não houve eventos adversos graves, que os efeitos adversos comuns, como a vermelhidão da pele, são leves e de curta duração e que os esforços razoáveis na avaliação determinaram que não há evidência de dano cerebral. Os parâmetros padrão até hoje recomendam que (i) a corrente seja inferior a 2,5 mA; (ii) seja aplicada através de eletrodos que são conhecidos por minimizar as queimaduras na pele no nível atual específico; (iii) a duração real da aplicação seja inferior a 20- 60 min por sessão; e (iv) que as sessões não sejam mais frequentes do que duas vezes por dia. Isso não implica que exceder esses parâmetros de estimulação resultará em risco substancial, mas a experiência com esses parâmetros de estimulação é limitada e, portanto, declarações definitivas não são possíveis até a presente data. A ETCC pode ser descrita como um procedimento não-

invasivo no uso médico padrão deste termo, o que significa que não envolve penetrar na pele ou em nenhuma cavidade corporal. No entanto, a aplicação de corrente elétrica ao cérebro demonstrou induzir alterações funcionais (plasticidade neural) que, embora seja o efeito fisiológico direcionado, podem representar também um risco potencial para o paciente ou participante.

Embora a ETCC tenha demonstrado ser segura e eficaz em muitas experiências, os parâmetros de estimulação, se escolhidos incorretamente, podem levar à plasticidade inadequada em vez de efeitos adaptativos ou positivos na plasticidade neural. Na verdade, isso é particularmente importante quando se combina com uma terapia comportamental. É importante que a terapia comportamental esteja associada a efeitos adaptativos. A segurança da ETCC foi demonstrada principalmente para uso a curto prazo. Os efeitos do uso a longo prazo são em grande parte desconhecidos, e não há estudos de acompanhamento suficientes para entender os efeitos da ETCC contínua no longo prazo (Clancy et al., 2014). Existem poucos estudos que avaliam o uso crônico da ETCC. A segurança e a eficácia das sessões diárias, domiciliares, de 30 minutos, com intensidades de 1-3-mA de ETCC por quase 3 anos foram relatadas em um paciente com esquizofrenia (Andrade, 2013). Os ensaios de tratamento agudo mais longos até o momento forneceram 6 semanas de ETCC, com até 30 sessões de ETCC (Clancy et al., 2014; Loo et al., 2012). Estes estudos não mostram incidências aumentadas de eventos adversos. Finalmente, a ETCC é um método complexo e ainda pouco compreendido de manipulação das propriedades físicas do tecido neural. O uso ético exige que o pesquisador ou o clínico tenham conhecimento científico atual da literatura em desenvolvimento rápido, de modo que a pesquisa ou a prática clínica sejam guiadas por novas evidências sobre segurança e eficácia à medida que elas se tornem disponíveis.

Devido ao aumento do uso da ETCC na prática clínica, nos últimos 15 anos e, a partir dos resultados de evidências clínicas quanto aos efeitos terapêuticos da ETCC em

diversas patologias neurológicas e neuropsiquiátricas, a FDA (Food and Drug Administration, 2011) desenvolveu um guia baseado em níveis de evidências, recomendações e protocolos de montagens diferentes para as diferentes patologias, onde têm sido propostos os seguintes protocolos, seguidos das patologias: o nível de evidência B (“provável eficácia”), (a) ETCC anódica sobre o córtex motor primário (M1) e cátodo na área supra orbital contralateral no tratamento da fibromialgia; (b) ETCC anódica sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDLe) e cátodo na área supra orbital contralateral no tratamento dos episódios de depressão maior resistente a tratamento medicamentoso; (c) ETCC anódica no CPFDL direito (CPFDLd) e cátodo no CPFDL esquerdo (CPFDLe) no tratamento de adicção. No nível C (“possível eficácia”) é proposto: (a) ETCC anódica sobre o córtex motor primário (M1) ou contralateral no lado da dor, com cátodo na área supra orbital direita, no tratamento de dor crônica neuropática secundária a lesão medular. Contudo, ainda que estudos recentes venham sugerindo nos últimos anos, protocolos de montagem específicos da ETCC, especialmente no contexto clínico, faz-se necessário identificar se os “prováveis” ou “possíveis” efeitos terapêuticos da ETCC são clinicamente significativos e, como melhorar o desempenho dessa técnica no contexto terapêutico (Lefaucheur et al., 2017). Chama-se a atenção para o fato de que, ainda que existam protocolos desenvolvidos com níveis de evidências específicos para certas patologias, novos estudos precisam ser desenvolvidos na busca de protocolos mais sensíveis a determinadas patologias e, ainda, levando-se em consideração o aspecto individual de resposta para cada paciente.

Quanto às vantagens do uso da ETCC em relação à EMT, destaca-se a sua configuração simples, o que facilita sua portabilidade, sendo recentemente permitido seu uso em casa, pelo próprio paciente, embora isso possa suscitar preocupações éticas e legais em relação ao uso potencial ou ao uso excessivo (Bikson et al., 2016; Fregni et al., 2015). Adicionalmente, uma de suas vantagens é seu baixo custo em comparação aos estimuladores

magnéticos (Fox & Christoff, 2015) e, ainda, uma grande vantagem no contexto experimental é o fato da ETCC permitir estimulação fictícia, placebo (*sham*) em protocolos experimentais (Charvet et al., 2015; Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006).

Além disso, quanto aos aspectos éticos relacionados à ETCC, sabe-se que, em geral, tem-se apresentado como técnica bastante segura sem riscos ou sequelas neurológicas, cognitivas ou cardiovasculares que possam alterar a função cerebral (Fregni et al., 2012), não havendo, até o momento, razão para suspeitar que a ETCC possa ser prejudicial (Hanley, Singh, & McGonigle, 2016; Nitsche et al., 2008; Paulus, 2003; Woods et al., 2016), uma vez que apresenta baixa taxa de efeitos colaterais quando usada de acordo com os procedimentos normatizados comprovados por estudos clínicos recentes (Brunoni et al., 2012). O único efeito colateral até hoje observado, associado à ETCC, foi vermelhidão da pele ou leve queimadura eletrolítica superficial (Palm et al., 2009, 2013; Shiozawa, Da Silva, Cordeiro, Fregni, & Brunoni, 2013). Adicionalmente, um estudo de segurança para ETCC (Fregni et al., 2012) apresentou como efeitos colaterais adversos mais comuns da ETCC: (a) sensação de formigamento, (b) fadiga moderada, (c) sensação de coceira e de dor no local da estimulação.

Finalmente, devido às vantagens do uso da ETCC, devido à sua segurança, seu baixo custo, sua portabilidade e seus efeitos prolongados sobre a excitabilidade cortical e, ainda o fato dessa técnica de neuromodulação não invasiva permitir a estimulação fictícia (*sham*) em protocolos experimentais, tem havido um aumento crescente do número de publicações nessa área, na última década. Estudos têm demonstrado a eficácia da ETCC como ferramenta terapêutica, tanto com voluntários saudáveis, promovendo a neuroplasticidade e atuando como fator protetivo ou preventivo no cérebro desses indivíduos, melhorando o funcionamento cognitivo, como a atenção, a percepção, a memória (Coffman, Clark, & Parasuraman, 2014b), como em diversas patologias, normalizando os desequilíbrios cerebrais decorrentes das

patologias, em áreas específicas do sistema nervoso central desses pacientes, conforme veremos a seguir.

2. Efeitos da ETCC sobre parâmetros neuropsicológicos normais em voluntários sadios

Recentemente, tem havido grande interesse nos estudos de neuromodulação não-invasiva com voluntários sadios, em busca de evidências dos efeitos ergogênicos da ETCC, sobretudo, como ferramenta neuromodulatória na excitabilidade cortical dessa população (Alencastro et al., 2017; Alonzo, Brassil, Taylor, Martin, & Loo, 2012; Garcia-Cossio et al., 2016; Mordillo-Mateos et al., 2012). Em artigo de revisão recente, Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, (2007) demonstraram após análise de 567 sessões de ETCC, com mais de 100 voluntários sadios, que a ETCC sobre as áreas motoras e não-motoras, utilizada dentro dos parâmetros de segurança do manual (*guideline*) de uso da ETCC (Iyer et al., 2005; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003; Wassermann & Grafman, 2005) está associada a poucos efeitos colaterais nesses voluntários sadios.

A ETCC parece favorecer o processo de aprendizado e melhorar as funções cognitivas nesses voluntários sadios (Brasil-Neto, 2012; Coffman, Clark, & Parasuraman, 2014a; Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005b; Gladwin, den Uyl, Fregni, & Wiers, 2012; Hoy et al., 2013; Hsu, Zanto, Anguera, Lin, & Gazzaley, 2015; Javadi, Cheng, & Walsh, 2012a; Leite, Carvalho, Fregni, Boggio, & Gonçalves, 2013; Loftus, Yalcin, Baughman, Vanman, & Hagger, 2015; Metuki, Sela, & Lavidor, 2012; Mulquiney, Hoy, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011; Strobach, Antonenko, Schindler, Flöel, & Schubert, 2016; Strobach, Soutschek, Antonenko, Flöel, & Schubert, 2014; Teo, Hoy, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011; Zwissler et al., 2014), sem evidências de efeitos colaterais (Wassermann & Grafman, 2005).

Estudos têm demonstrado efeitos benéficos da ETCC anódica (ETCC-a) sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (CPFDLe), com melhora das funções executivas e da atenção, em voluntários sadios (Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005a; Hsu et al., 2015; Metuki

et al., 2012; Zwissler et al., 2014), melhora da memória declarativa (Marshall, Mölle, Hallschmid, & Born, 2004), melhora do aprendizado implícito (Kincses, Antal, Nitsche, Bartfai, & Paulus, 2004), demonstrando os efeitos modulatórios dessa técnica sobre o hemisfério esquerdo. Além disso, resultados expressivos têm apontado para a melhora da memória operacional ou de trabalho (no inglês, *working memory*) em voluntários sadios (Andrews, Hoy, Enticott, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011a; Cerruti & Schlaug, 2010; Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005a; Javadi, Cheng, & Walsh, 2012b; Maeoka, Matsuo, Hiyamizu, Morioka, & Ando, 2012). Pesquisadores têm proposto a ETCC-a sobre o CPFDL (Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005a) ou a ETCC-a sobre o lobo parietal para modular a memória operacional (Sandrini, Fertonani, Cohen, & Miniussi, 2012). Os resultados desses estudos têm confirmado a hipótese experimental de que a ETCC-a sobre o CPFDL melhora a memória operacional em voluntários sadios, o que faz com que os autores concluem que a ETCC-a nessa região talvez seja a técnica mais adequada para promover melhora dessa memória (Andrews, Hoy, Enticott, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011b; Ohn et al., 2008). Ainda com relação ao CPFDL, a ETCC-a tem sido utilizada para melhorar a memória declarativa em indivíduos saudáveis (Iyer et al., 2005; Marshall et al., 2004) e, adicionalmente, ETCC-a na área de Broca tem sido utilizada para melhorar a memória declarativa e a memória implícita, facilitando, por sua vez, a linguagem (de Vries et al., 2010). Em contrapartida, alguns estudos sugerem que a ETCC-c prejudica a memória operacional (Javadi & Walsh, 2011; Javadi et al., 2012a) e, alguns estudos de controle com ETCC-a sobre o córtex motor primário (M1) evidenciam que a estimulação dessa área, como esperado, não altera a performance nos testes de memória. Em contrapartida, estudo recente randomizado e com sujeitos controle avaliou os efeitos da ETCC-c sobre o córtex motor primário esquerdo em voluntários sadios e observou que a ETCC-c diminuiu a percepção de dor nesses voluntários (Boggio, Zaghi, Lopes, & Fregni, 2008a).

Resultados interessantes com ETCC-a foram propostos recentemente por Meinzer, Lindenberg, Antonenko, Flaisch, & Flöel, (2013) com ETCC-a sobre o giro do cíngulo anterior em dois grupos de participantes idosos saudáveis (adultos mais jovens e mais velhos). Ao final do experimento, observaram melhora do desempenho dos mais velhos ao mesmo nível dos participantes mais jovens, reduzindo significativamente a hiperatividade nos córtices pré-frontais bilaterais e no giro do cíngulo anterior, e diminuindo os efeitos da idade sobre a cognição e a atividade cerebral. Seus resultados sugerem que a ETCC-a pode, temporariamente, reverter possíveis déficits da cognição e da atividade cerebral. Estes achados podem ser úteis no aperfeiçoamento do uso da ETCC como uma ferramenta útil na melhora da cognição no processo de envelhecimento, no futuro, uma vez que, a ETCC tem sido utilizada para induzir modulação das funções cognitivas e atividade neural e que seu uso tem representado uma ferramenta promissora na reconstituição de funções cognitivas no contexto de declínio de memória, observado de forma mais evidente na Doença de Alzheimer.

Por fim, embora tenha havido um aumento do interesse nessa área, ainda não há um consenso sobre os protocolos ótimos de estimulação, na maioria dos estudos dos efeitos sobre parâmetros neuropsicológicos normais, nesses voluntários sadios, sobretudo em pacientes idosos (Fujiyama et al., 2014), fazendo-se necessário, portanto, novos estudos de longa duração, com amostras maiores e mais homogêneas a fim de explorar os limites de segurança da ETCC nesses voluntários (Poreisz et al., 2007).

3. ETCC e modulação dos transtornos neuropsiquiátricos

Desde a última década, os estudos sobre a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) têm refletido o interesse nos efeitos terapêuticos dessa técnica no tratamento de diversas patologias, como: (a) no tratamento da fibromialgia (Antal, Terney, Kühnl, & Paulus, 2010; Been, Ngo, Miller, & Fitzgerald, 2007; Fregni, Gimenes, et al., 2006a; Lefaucheur et al., 2017; Mendonca et al., 2011; Roizenblatt et al., 2007; Valle et al., 2009); (b) no tratamento dos episódios de depressão maior resistente a tratamento (Bennabi et al., 2015; De Raedt, Vanderhasselt, & Baeken, 2015; Ferrucci et al., 2009; Iannone et al., 2016; Lefaucheur et al., 2017; Meron, Hedger, Garner, & Baldwin, 2015; Palm et al., 2012, 2013; Palm, Padberg, & Remi, 2015); (c) no tratamento de adicção (Boggio, Sultani, et al., 2008; da Silva et al., 2013; Jansen et al., 2013; Lapenta, Sirve, de Macedo, Fregni, & Boggio, 2014; Lefaucheur et al., 2017; Ljubisavljevic, Maxood, Bjekic, Oommen, & Nagelkerke, 2016; Shahbabaie et al., 2014; Wang et al., 2016; Xu, Fregni, Brody, & Rahman, 2013); (d) no tratamento da dor crônica neuropática secundária à lesão medular (Filho et al., 2016; Fregni, Boggio, et al., 2006; Nardone et al., 2014; Niran Ngernyam et al., 2015; Soler et al., 2010; Wrigley et al., 2013; Yoon et al., 2014); (e) no tratamento do zumbido (Been et al., 2007; Faber, Vanneste, Fregni, & De Ridder, 2012; George et al., 2009a; Krause, Márquez-Ruiz, & Cohen Kadosh, 2013; Vanneste & De Ridder, 2011), entre outras patologias.

Dentre os transtornos neuropsiquiátricos abordados no presente projeto, estão: (1) Transtorno de Ansiedade: (1a) Transtorno de Pânico (TP); (2) Transtorno Obsessivo-compulsivo e Transtornos Relacionados: (2a) Transtorno Obsessivo-compulsivo (TOC); (3) Transtorno Relacionado a Traumas e a Estressores: (3a) Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) (American Psychiatric Association, 2013).

3.1 Transtorno de Ansiedade

Dentre os estudos de maior interesse e número de publicações, destacam-se aqueles que utilizam a ETCC no tratamento dos transtornos neuropsiquiátricos, em ordem de maior número de publicações: depressão, esquizofrenia, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e anorexia nervosa. Estes estudos sugerem ainda que múltiplas sessões de ETCC podem melhorar os sintomas mais graves (Brunoni et al., 2012; Brunoni, Lopes, & Fregni, 2008; Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005a; Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014; Mondino et al., 2014; Murphy et al., 2009; Tortella et al., 2015; Volpato et al., 2012).

3.1.1 Transtorno de Pânico (TP)

Muitos estudos têm sido realizados na área dos transtornos de ansiedade. No transtorno do pânico, é importante conhecer a fisiologia das regiões envolvidas, como a amígdala, o hipocampo e a área hipocampal, hipotálamo, tálamo e matéria cinzenta periaquedutal (Dell-Ben & Graeff, 2009; Graeff & Del-Ben, 2008). Estudos com EMTr de baixa frequência (1Hz) no CDPFL direito em pacientes com TP têm melhorado tanto os sintomas de pânico, quanto os sintomas de depressão (Chen et al., 1997; Mantovani, Aly, Dagan, Allart, & Lisanby, 2013; Zwanzger, Minov, Ella, Schuele, et al., 2002), demonstrando o envolvimento do CPDFL nos transtornos neuropsiquiátricos. Esses resultados corroboram os resultados de estudos recentes sobre a base genética dos pacientes com TP que demonstram que parece haver uma assimetria de ativação entre os hemisférios nesses pacientes, onde o hemisfério direito parece estar mais ativo do que o esquerdo, no CPFDL (van den Heuvel, van de Wetering, Veltman, & Pauls, 2000).

Estudando os efeitos clínicos da EMTr de baixa frequência (1Hz) do CPFDL em pacientes com TP e depressão resistentes ou intolerantes à medicação, Zwanzger, Minov, Ella,

Schüle, et al., (2002) observaram que ao final de duas semanas houve melhora significativa nos sintomas de ansiedade e depressão, corroborando estudos de Mantovani et al., (2007). Mais recentemente, Mantovani et al., (2013) demonstraram que EMTr de baixa frequência (1Hz) do CPFDLd foi mais eficaz do que EMTr fictícia (*sham*), quando comparada às taxas de resposta à medicação, em pacientes com TP e depressão, após 4 semanas de tratamento (Mantovani et al., 2007; Pollack & Doyle, 2003; Pollack & Marzol, 2000). Pode-se concluir, portanto, que baixas frequências de EMTr no CPFDLd melhoram os sintomas de pânico e de depressão maior (Li, Wang, Li, & Xiao, 2014; Mantovani et al., 2013; Zwanzger, Minov, Ella, Schüle, et al., 2002).

Em contrapartida, Dresler et al., (2009) realizaram estudo de caso com EMTr de alta frequência (10-20Hz) administrada no CPFDL em paciente com TP e depressão resistente a tratamento e observaram melhora tanto dos sintomas de depressão quanto de ansiedade, sugerindo que a EMTr de alta frequência do CPFDL também pode ser utilizada no tratamento de pacientes com transtorno do pânico. Contudo, os dados ainda são insuficientes para a confirmação da eficácia da EMTr no TP, sendo necessários novos estudos com populações maiores e maior rigor metodológico para a confirmação da eficácia da EMTr no tratamento desses pacientes (Li et al., 2014).

Recentemente foi realizado o primeiro estudo para avaliar os efeitos da ETCC catódica sobre o CPFDL direito (F4) na redução dos sintomas de ansiedade nos pacientes com TP. Shiozawa, Enokibara da Silva, & Cordiero, (2014) utilizaram ETCC catódica sobre F4, com intensidade de 2.0mA por 30 min, durante 2 semanas, em uma paciente e observaram que houve melhora dos sintomas de ansiedade após duas semanas de tratamento. No entanto, esses resultados encorajadores devem ser vistos como hipóteses para novos ensaios controlados e randomizados que explorem o impacto da ETCC no tratamento do TP e talvez em outros distúrbios de ansiedade.

3.2 Transtorno Obsessivo-compulsivo e Transtornos Relacionados

Dentre os transtornos neuropsiquiátricos, devido à sua alta prevalência de 2 a 3%, mais que o dobro da esquizofrenia e, pelo fato desse transtorno psiquiátrico ter potencial para se tornar o sexto transtorno neuropsiquiátrico mais incapacitante (Abramowitz, Taylor, & McKay, 2009a; Jaafari et al., 2012; Whiteside, Port, & Abramowitz, 2004), novos estudos têm surgido nessa área. Um dado que chama a atenção é que apenas 40-60% dos pacientes respondem ao tratamento farmacológico e à terapia cognitivo-comportamental (Abramowitz, Taylor, & McKay, 2009b; Mancebo, Eisen, Grant, & Rasmussen, 2005; Pallanti & Grassi, 2014; Pallanti, Grassi, Sarrecchia, Cantisani, & Pellegrini, 2011), justificando a utilização de novas técnicas, visando diminuir a resistência ao tratamento nestes pacientes (Denys et al., 2010; Greenberg et al., 2006; O'Neill, Sacco, & Nurmikko, 2015). Embora abordagens não farmacológicas e a EMTr sejam utilizadas no tratamento, a ETCC tem demonstrado resultados promissores no tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e de outros transtornos psiquiátricos (Jaafari et al., 2012).

Primeiramente, sabe-se que a doença está associada a disfunções na circuitaria fronto-estriado-pálido-talâmica, incluindo o CPFDL, o córtex orbito-frontal, o córtex medial pré-frontal, bem como a área motora suplementar (SMA, do inglês *supplementary motor area*), o giro suplementar, o giro cingulado anterior e os núcleos da base (Abramowitz, 2011; Abramowitz & Jacoby, 2014; Gomes, Brasil-Neto, Allam, & Rodrigues de Souza, 2012b; Greenberg et al., 1997a; Hartmann, Vandborg, & Videbech, 2011; Mantovani et al., 2006; Mantovani, Simpson, Fallon, Rossi, & Lisanby, 2010; Senço et al., 2015; Volpato et al., 2012; Yucel et al., 2007).

Considerando que hajam circuitos disfuncionais na área órbita estriada do CPFDL, estudos clínicos têm demonstrado resultados positivos com ETCC anódica sobre o CPFDL (de Wit et al., 2015b; Martin et al., 2003; Senço et al., 2015; Volpato et al., 2012).

Recentemente, devido ao fato de haver anormalidades nessa circuitaria fronto-estriado-pálido-talâmica, especialmente uma hiperativação no córtex órbito frontal e uma hipoativação no cerebelo, outros estudos têm sugerido protocolos de estimulação cerebelar. Estudo recente proposto por Bation, Poulet, Haesebaert, Saoud, & Brunelin, (2016) propôs que ETCC com cátodo sobre o córtex órbito frontal esquerdo e ânodo sobre o cerebelo direito apresentaram redução dos sintomas de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) nos pacientes resistentes a tratamento, com ETCC na intensidade de 2mA por 20 min.

Resultados semelhantes foram observados em estudo recente publicado por D'Urso et al. (2016), com uma paciente refratária com TOC, onde a ETCC catódica posicionada sobre a área motora suplementar (MS) demonstrou resultados positivos na redução da disfunção motora após 10 sessões de 2mA. Fato interessante desse estudo foi que, ao final de 10 sessões de ETCC catódica os sintomas melhoraram, enquanto que após 10 sessões de ETCC anódica os sintomas de TOC pioraram. Seus resultados sugerem que a hiperfunção da área motora suplementar (MS) pode ser responsável pelos sintomas de TOC, enquanto a inibição catódica na mesma região pode ser uma opção nos casos de pacientes resistentes a tratamento. Na mesma linha, Senço et al., (2015) artigo de revisão recente para levantamento das montagens ótimas de ETCC no tratamento do TOC, identificaram que a montagem onde o cátodo é posicionado sobre a MS e o ânodo em região extra cefálica tem demonstrado ser eficaz na modulação das áreas envolvidas nessa patologia. Adicionalmente, Gomes et al., (2012) em seu estudo com 22 pacientes com TOC ao utilizarem EMTr de baixa frequência (1Hz), por 2 semanas sobre a área motora suplementar desses pacientes observaram que ao final das 2 semanas os pacientes apresentaram uma redução dos sintomas do TOC e, ainda uma redução dos sintomas de ansiedade. Após 14 semanas do término da EMTr os pacientes tiveram uma redução de 41% dos sintomas do TOC quando comparados com o grupo que recebeu EMTr fictícia (*sham*).

Embora existam estudos recentes sobre os efeitos da ETCC e EMT no tratamento dos pacientes com TOC, os resultados ainda são incipientes, sendo necessários novos estudos na busca por um melhor entendimento dos circuitos neurais envolvidos nesta patologia, uma vez que aspectos da etiologia e fisiopatologia permanecem desconhecidos e contraditórios (D'Urso et al., 2016; Fineberg, Chamberlain, Hollander, Boulougouris, & Robbins, 2011; Martin et al., 2003; Menzies et al., 2007; Senço et al., 2015; Volpato et al., 2012).

3.3 Transtorno Relacionado a Traumas e a Estressores: Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)

Estudos farmacológicos nessa área têm demonstrado que a diminuição da neurotransmissão glutamatérgica através do bloqueio de receptores glutamatérgicos do tipo AMPA, resulta em efeitos ansiolíticos. Estudos com fármacos têm demonstrado que, embora muitos desses apresentem benefícios terapêuticos em humanos com TEPT (Marshall et al., 2007; Marshall, Beebe, Oldham, & Zaninelli, 2001) e, muitas destas drogas tenham se mostrado capazes de prevenir comportamentos ansiosos e comprometimento cognitivo em ratos com estresse (Wang et al., 2010), nem todos os pacientes respondem às opções de tratamento farmacológico para TEPT (Friedman et al., 2007; Gilman, Schumm, & Chard, 2012; Pitman, 2011). Por esta razão, métodos não-invasivos como EMTr e ETCC têm sido estudados para investigar a possível influência dessas técnicas na diminuição dos sintomas do TEPT, além de outros transtornos neuropsiquiátricos (Grisaru, Amir, Cohen, & Kaplan, 1998a; Grisaru, Chudakov, Yaroslavsky, & Belmaker, 1998; McCann, Kimbrell, Morgan, & Et, 1998; Wang et al., 2015).

3.3.1 Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma condição psiquiátrica que ocorre em indivíduos que presenciaram eventos que envolvem ameaça de morte real ou ferimento grave, ou uma ameaça para sua própria integridade física ou de outros (American Psychiatric Association, 2013) e essa exposição ao risco de vida resulta em um conjunto de memórias intrusivas, onde o indivíduo vivencia eventos associados ao estresse (Nemeroff et al., 2006).

Quanto à sua patogênese, é ainda desconhecida, mas acredita-se no bloqueio sensorio motor (do inglês, *sensorimotor gating* - SG), onde SG é um processo de filtragem pré-atencional que permite ao cérebro evitar a sobrecarga de informação (Geyer, Krebs-Thomson, Braff, & Swerdlow, 2001) e codificá-las adequadamente (Ghisolfi et al., 2004). Vários estudos descreveram uma relação entre o TEPT e a disfunção SG (Geyer et al., 2001; Ghisolfi et al., 2004; Heim & Nemeroff, 2009; Neylan et al., 1999).

Os modelos teóricos e os resultados de estudos de neuroimagem apontam para a importância da amígdala e das regiões mediais pré-frontais neste transtorno, uma vez que os pacientes que sofrem de TEPT apresentam ativação disfuncional da rede de extinção do medo, incluindo o córtex pré-frontal ventromedial, amígdala e hipocampo, sugerindo haver uma relação entre esta rede de extinção de medo e, as regiões cerebrais associadas à gravidade dos sintomas, no TEPT. Alguns estudos sugerem, ainda, uma hiperativação da amígdala e da região rostral do córtex cingulado, onde quanto maior a ativação dessas regiões maior a severidade dos sintomas do TEPT (Marin, Camprodon, Dougherty, & Milad, 2014; Rauch, Shin, & Phelps, 2006). Shin et al., (2004) realizaram estudo com veteranos de guerra e sujeitos saudáveis para avaliar a relação entre a amígdala e as regiões mediais pré-frontais, por meio de tomografia de emissão de pósitrons (PET) e observaram que, tanto nos pacientes com TEPT quanto nos sujeitos saudáveis, houve diminuição do fluxo sanguíneo na região cerebral no giro medial

frontal e, apenas nos pacientes com TEPT observaram aumento do fluxo sanguíneo na amígdala esquerda. Os resultados sugerem haver uma relação entre o córtex pré-frontal medial e a amígdala nesse transtorno.

Há outros estudos que sugerem um aumento da oxigenação no CPFDLd observada nos pacientes quando são expostos às experiências que os remetem às experiências traumáticas, o que sugere que atividade no hemisfério direito no TEPT esteja associada à ansiedade e outras experiências emocionais adversas (Rauch et al., 2006; Simmons et al., 2008). Em estudo recente com EMTr de altas frequências (20Hz) sobre o CPFDLd e CPFDLc, Boggio et al., (2010) observaram que a EMTr sobre o CPFDLc melhorou de forma significativa o humor e sobre o CPFDLd reduziu a ansiedade, sugerindo que altas frequências de EMTr no CPFDLd pode ser uma estratégia eficaz no tratamento do TEPT (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004). Em contrapartida, estudos sugerem que EMTr de baixas frequências (1Hz) têm se mostrado útil na melhora dos sintomas de TEPT, diminuindo a atividade nas áreas corticais do hemisfério direito, melhorando as anormalidades e, reduzindo as assimetrias funcionais cerebrais associadas ao TEPT (Grisaru, Amir, et al., 1998a).

Contudo, embora existam vários estudos nessa área, alguns apresentam baixo rigor científico ou protocolos de EMT contraditórios no tratamento do TEPT (Davidson & Foa, 1991; Davidson, Stein, Shalev, & Yehuda, 2004), demonstrando que esta área permanece bastante controversa, justificando a necessidade de novos estudos para determinar se os tratamentos com EMTr e ETCC podem funcionar como método terapêutico futuro para o TEPT e demais transtornos neuropsiquiátricos (George et al., 2009b). Novos estudos nessa área ainda precisam ser realizados para uma melhor compreensão mecanicista da neurobiologia da extinção do medo, podendo ser usados para aprofundar a compreensão da fisiopatologia dos transtornos de ansiedade e desenvolver novas ferramentas terapêuticas que visem expandir nossa compreensão da dinâmica de circuitos e do processamento do medo, em direção ao

desenvolvimento prático de ferramentas clínicas, a serem utilizadas isoladamente ou em combinação com terapias comportamentais (Heim & Nemeroff, 2009; Marin et al., 2014).

Mais recentemente, estudos têm demonstrado haver uma associação do TEPT com déficits cognitivos, levando ao comprometimento da memória verbal e do funcionamento executivo nesses pacientes e que o comprometimento da memória verbal pode estar associado com sintomas depressivos, embora ainda não se saiba muito sobre a relação do TEPT com as funções executivas. Olf, Polak, Witteveen, & Denys, (2014) demonstraram que pacientes com TEPT tiveram desempenho significativamente pior em funções executivas do que os sujeitos saudáveis, sugerindo que os sintomas de TEPT contribuem para o comprometimento dessas funções executivas (Olf, Polak, Witteveen, & Denys, 2014). Na mesma linha, Saunders et al., (2015), em estudo-piloto recente para investigar a viabilidade de tratar pessoas que sofrem com TEPT e com comprometimento da memória operacional, através da combinação de treino computadorizado para memória operacional e ETCC-a, observaram que os pacientes que receberam ETCC-a sobre o CPFDe tiveram um melhor desempenho nas tarefas que avaliam memória operacional (Saunders et al., 2015). Adicionalmente, o uso das técnicas de estimulação não-invasivas se faz necessário, uma vez que alguns estudos de neuroimagem sugerem que o tratamento antidepressivo usado no tratamento do TEPT pode comprometer a memória de trabalho desses pacientes (Veltmeyer et al., 2009).

4. ETCC e modulação dos transtornos neurológicos

Os transtornos neurológicos não emergem apenas como resultado de uma disfunção, um desequilíbrio orgânico, mas representam as consequências de tentativas de mudanças plásticas e dinâmicas de redes neurais do sistema nervoso central (SNC) para adaptação àquela injúria. Essas mudanças plásticas, por sua vez, envolvem mudanças não só adaptativas, mas também compensatórias para se refazer e reequilibrar-se nesse novo contexto (Fregni & Pascual-Leone, 2007).

Nesse cenário, diante dessa capacidade plástica conhecida por neuroplasticidade, que se refere à capacidade do sistema nervoso central de mudar, adaptar-se e moldar-se a nível estrutural e funcional ao longo do desenvolvimento neuronal e quando sujeito a novas experiências (Purves et al., 2001), as técnicas de estimulação cerebral têm sido cada vez mais estudadas e propostas como ferramentas no tratamento dos transtornos em Neurologia. Dentre as vantagens do uso das técnicas de neuromodulação nesses transtornos está o fato de atuarem como ferramentas potenciais no tratamento dessas patologias, através da modulação da atividade cortical, restaurando um equilíbrio adaptativo e, ainda, por apresentarem mínimos efeitos colaterais (Fregni & Pascual-Leone, 2007).

Dentre os estudos nessa área, destacam-se aqueles com Doença de Parkinson, Acidente Vascular Cerebral, dor crônica, distúrbios do movimento, epilepsia, entre outros.

4.1 ETCC na modulação das doenças neurodegenerativas

O aumento crescente da população idosa no mundo, vem acompanhado de uma maior incidência de distúrbios neuropsicológicos e neurológicos decorrentes desse processo de envelhecimento natural da população, incluindo (a) declínio cognitivo leve (Meinzer et al., 2014, 2015), demência (Cheng et al., 2015; Elder & Taylor, 2014; Prehn & Flöel, 2015); (b) depressão (De Raedt et al., 2015; Meron et al., 2015); (c) dor crônica (Antal & Paulus, 2010;

Antal et al., 2010; Zaghi, Heine, & Fregni, 2009); (d) Doença de Parkinson (Benninger et al., 2010; Boggio et al., 2006a; Doruk, Gray, Bravo, Pascual-Leone, & Fregni, 2014a; Ferrucci, Cortese, et al., 2016; Fregni, Simon, et al., 2005; Kaski, Allum, Bronstein, & Dominguez, 2014; Kaski, Dominguez, Allum, Islam, & Bronstein, 2014; Leite, Gonçalves, & Carvalho, 2014; Manenti et al., 2014; Pereira et al., 2013; Valentino et al., 2014; Wu, Fregni, Simon, Deblieck, & Pascual-Leone, 2008), entre outros.

Enquanto, inicialmente, a EMT e a ETCC eram utilizadas na modulação da excitabilidade cortical, seu uso tem crescido no estudo das funções motoras e funções cognitivas em voluntários sadios e em pacientes com doenças neurológicas, sendo cada vez mais frequente o interesse pelas alterações comportamentais e cognitivas em pacientes que sofrem de certos transtornos. No âmbito dos processos neurofisiológicos, uma vez que a ativação das vias excitatórias de certas áreas do cérebro como cerebelo, neocórtex, hipocampo, estriado e núcleo *accumbens* podem produzir efeitos de depressão a longo prazo (no inglês, *long-term depression* – LTD) e potenciação a longo prazo (no inglês, *long-term potentiation* – LTP), a nível de transmissão sináptica (Artola & Singer, 1993) e, sendo as técnicas de estimulação não invasiva, ferramentas importantes nesses fenômenos de LTD e LTP e, sabendo que estão envolvidos na formação de novas memórias e no processo de aprendizagem, muito recentemente, pesquisadores começaram a se interessar pelos efeitos dessas técnicas na cognição em voluntários sadios e em pacientes com transtornos neurológicos e neuropsiquiátricos.

Estudos recentes com EMTr têm sugerido essas intervenções terapêuticas de neuromodulação estão envolvidas no mecanismo de plasticidade neural, especificamente na LTP e na LTD. Uma relação entre os efeitos secundários induzidos pela EMTr e a indução da plasticidade sináptica foi recentemente identificada (Hoogendam, Ramakers, & Di Lazzaro, 2010; Nardone et al., 2014).

Alguns estudos recentes, inclusive, têm sugerido a ETCC associada ao treino motor e/ou cognitivo no tratamento de transtornos neurológicos (Floel, 2014a; Fregni & Pascual-Leone, 2007; Kuo et al., 2014).

4.1.1 ETCC e modulação do declínio cognitivo leve (DCL)

O declínio cognitivo leve (do inglês, *mild cognitive impairment* – MCI) é caracterizado por um estágio entre a cognição normal do envelhecimento e a demência. Atualmente, o DCL tem sido foco de interesse dos estudos recentes nas neurociências, na busca de biomarcadores capazes de prevenir a Doença de Alzheimer (DA), sendo considerado, por sua vez, um estágio ideal para o uso de terapia e práticas preventivas da DA (Petersen, 2016).

Sabe-se, ainda que, intervenções precoces nos estágios de DCL podem ser cruciais no tratamento da DA, uma vez que essa fase pré-clínica proporciona oportunidades para potenciais intervenções modificadoras de doença em estádios prodrômicos, promovendo a neuroplasticidade e podendo resultar em aprimoramento cognitivo no DCL (Prehn & Flöel, 2015). Resultados promissores vêm surgindo com o uso da ETCC-a sendo utilizada sobre o córtex CPDFL como ferramenta na restauração das funções cognitivas, em pacientes com comprometimentos leves a moderados (Meinzer et al., 2014, 2015), promovendo a neuroplasticidade e permitindo melhora da cognição nesses pacientes. Em estudo recente, Meinzer et al., (2014) utilizaram ETCC-a sobre o córtex frontal inferior esquerdo de pacientes com DCL durante tarefa cognitiva e observaram através de ressonância magnética funcional (RMf) o impacto na cognição e funções cerebrais desses pacientes. A ETCC-a melhorou o desempenho dos pacientes ao nível dos sujeitos controle, reduziu a hiperatividade pré-frontal e normalizou as disfunções metabólicas, observadas na ressonância magnética funcional (RMf) dos pacientes. Seus resultados sugerem que a ETCC-a exerce efeitos benéficos sobre a cognição e o funcionamento cerebral em pacientes com DCL. Com base nos resultados, os

autores sugerem que sessões sucessivas de ETCC possam produzir uma reversão sustentada, a longo prazo, dos déficits cognitivos.

Adicionalmente, a ETCC-a sobre o CPFDLe tem demonstrado melhora da memória episódica (Zwissler et al., 2014), sugerindo que a ETCC-a pode fortalecer as memórias episódicas e, ainda reduzir a perda de memória nos idosos com DCL (Meinzer et al., 2015).

4.1.2 ETCC e modulação da Doença de Alzheimer (DA)

A demência é uma das maiores causas de incapacidade ao longo da vida. É uma síndrome caracterizada por perda neuronal degenerativa do cérebro, geralmente de natureza crônica ou progressiva, com alterações no funcionamento cortical incluindo memória, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, raciocínio lógico, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento. O principal fator de risco para a maioria das demências é o envelhecimento, havendo aumento de prevalência após os 65 anos de idade tendo apenas 2% dos casos uma idade inferior (World Health Organization, 2006).

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por perda neuronal acentuada levando à perda de células nervosas, sendo provável que variações na atividade das redes neuronais e talvez intoxicação por acumulação de proteínas anormais (que ocorrem em quase todos estes tipos de doenças) sejam os mecanismos responsáveis. Além disso, aglomerados de proteínas anormais desencadeiam atividade neuronal descontrolada e ativam mecanismos compensatórios tanto em receptores de neurotransmissores como nas vias de sinalização que lhes são associadas, desencadeando assim perdas sinápticas, desintegração de redes neuronais e, por último, falha de função neurológica (Palop, Chin, & Mucke, 2006; Palop & Mucke, 2010).

Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento da DA, sabe-se que além dessas mutações genéticas que envolvem polimorfismo genético onde o alelo e4 da

apolipoproteína E (apoE) aumenta consideravelmente o risco da demência (Nalbantoglu et al., 1994; Saunders et al., 1993), estudos transversais apontam para fatores de risco, como fatores ambientais e estilo de vida (Breitner et al., 1995): há evidências que sugerem associações entre a DA e educação limitada ou baixa escolaridade (Ott et al., 1995), lesões na cabeça (Mortimer & Duijn, 1991), depressão (Devanand et al., 1996), demência vascular (Hofman et al., 1997), pressão arterial elevada (Skoog et al., 1996) e níveis elevados de colesterol (Kivipelto et al., 2001).

Contudo, em virtude do envelhecimento da população mundial e do aumento da prevalência da Doença de Alzheimer e em face dos efeitos limitados dos tratamentos farmacológicos atuais para essa doença (Birks, 2006), de seus custos elevados e, seus efeitos colaterais para esses pacientes, tem crescido de forma constante o interesse por novas ferramentas para o tratamento dessa e de outras doenças neurodegenerativas.

Estudos recentes têm apontado as técnicas de neuromodulação no tratamento da DA, uma vez que essas técnicas têm sido utilizadas para promover alterações neuroplásticas nessa doença neurodegenerativa. A EMT tem sido usada para avaliar alterações neuroplásticas na doença de Alzheimer (DA), corroborando os achados de que a fisiologia cortical está alterada na DA devido ao processo neurodegenerativo subjacente. Na verdade, muitos estudos com EMT têm fornecido evidências fisiológicas de anormalidades na excitabilidade cortical, conectividade e plasticidade em pacientes com DA. A EMTr tem se mostrado capaz na modulação da excitabilidade cortical e na indução de mudanças plásticas duradouras (Hoogendam et al., 2010; Nardone et al., 2014). Inghilleri et al. (2006) testaram os efeitos da modulação das áreas motoras corticais induzidas por EMTr de alta frequência (5Hz) sobre a plasticidade cortical em pacientes com DA e observaram que há uma alteração da plasticidade cortical no córtex motor nesses pacientes. Na mesma linha, Koch et al. (2009) descobriram que a EMTr de baixa frequência (1Hz) não induziu efeitos inibitórios em pacientes com DA. A L-

Dopa não modulou os efeitos da EMTr em pacientes com DA, mostrando que a plasticidade do potencial sináptico, como a depressão a longo prazo (do inglês, *long term potentiation - LTD*) pode desempenhar um papel importante na patogênese desta doença (Inghilleri et al., 2006; Koch et al., 2009). Adicionalmente, os achados preliminares dos estudos nessa área sugerem que a EMTr pode melhorar os desempenhos em várias funções cognitivas prejudicadas tanto na DA quanto no declínio cognitivo leve (Nardone et al., 2012).

No entanto, ainda são necessários novos estudos controlados com metodologia adequada em coortes de pacientes maiores para replicar e ampliar as descobertas iniciais.

Existem evidências de que a ETCC aumenta o desempenho das funções cognitivas em pacientes com DA, uma vez que: (1) altera a atividade neuronal; (2) aumenta o fluxo sanguíneo cerebral; (3) possui efeitos de potenciação a longo prazo em níveis sinápticos (Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005a); (4) modifica a excitabilidade neural pela polarização do potencial da membrana (Creutzfeldt, Fromm, & Kapp, 1962; Purpura & McMurtry, 1965); (5) pode alterar a atividade oscilatória e das vias de conexão funcionais no cérebro. Evidências crescentes desses mecanismos de ação tornam provável a utilidade dessa técnica para induzir melhora do funcionamento cognitivo em pacientes com DA, fazendo com que a ETCC seja considerada atualmente uma potencial terapia adjuvante para a Doença de Alzheimer (Hansen, 2012).

Realmente, estudos para avaliar os efeitos da ETCC sobre a cognição em pacientes com DA têm apontado para uma melhora comportamental nesses pacientes, confirmando, ainda, que a combinação de treinos cognitivos simultâneos de memória com a aplicação da ETCC (ETCC “*on-line*”) resulta em resultados promissores (Meinzer et al., 2012; Meinzer, Lindenberg, Antonenko, Flaisch, & Flöel, 2013b; Nardone et al., 2012). Dentre as funções cognitivas mais comprometidas nos pacientes com DA está a memória declarativa. Estudos clínicos têm demonstrado que a ETCC-a sobre as áreas temporais, como córtex temporal

esquerdo, promove aumento do funcionamento cortical e melhora a memória de reconhecimento nos pacientes com DA (Boggio, Khoury, et al., 2009; Ferrucci et al., 2008; Nardone et al., 2012). A melhora da memória de reconhecimento persiste 4 semanas após um tratamento de 15 sessões de ETCC em pacientes com DA (Boggio et al., 2011). Além disso, a ETCC-a sobre o CPFDL tem resultado em melhora da memória operacional em pacientes com DA (Boggio et al., 2011; Boggio, Khoury, et al., 2009; Bystad et al., 2016). Em contraste, a ETCC-c resultou em diminuição da memória de reconhecimento nesses pacientes (Ferrucci et al., 2008).

Entretanto, ainda que os efeitos da ETCC sobre a cognição sejam comprovados em diversos protocolos experimentais, mais estudos se fazem necessários para viabilizar o uso da ETCC na prática clínica como ferramenta para prevenir declínios cognitivos decorrentes de doenças neurodegenerativas. É necessário estabelecer, por exemplo, se os efeitos benéficos da ETCC a persistem a longo prazo e repercutem favoravelmente nas atividades básicas de vida diária desses pacientes (Antonenko & Flöel, 2016; Flöel, 2014).

5. Distúrbios do Movimento (DM)

Os distúrbios do movimento são caracterizados pela dificuldade de controle dos movimentos que podem se tornar excessivos ou escassos, além de involuntários (hipercinesias). Podem surgir em qualquer idade, por diversas causas, e são identificados por meio de exames clínicos neurológicos ou eletrofisiológicos. Dentre os DM encontram-se a Doença de Parkinson (DP), a distonia, a coreia e o tremor. A doença mais conhecida que se manifesta com tremor é a Doença de Parkinson (Fahn, 2011).

5.1 ETCC e neuromodulação na Doença de Parkinson (DA)

A Doença de Parkinson (DP) é considerada uma das doenças neurodegenerativas mais comuns com sintomas típicos motores, incluindo bradicinesia, instabilidade postural, rigidez, lentidão e comprometimento cognitivo, estando entre os males crônicos potencialmente incapacitantes (Lees, Hardy, & Revesz, 2009; Leite et al., 2014). É considerada a segunda doença neurodegenerativa mais frequente: estima-se que 2% da população mundial, acima de 65 anos, seja portadora, pelos cálculos da Organização Mundial de Saúde (OMS) (World Health Organization, 2010).

Embora os sintomas motores sejam o maior foco na DP, são observadas ainda, alterações cognitivas nos pacientes não dementes e não deprimidos, mesmo nos estágios iniciais da doença, as quais têm sido associadas ao desenvolvimento subsequente de demência patológica, levando ao comprometimento de sua qualidade de vida (Boggio et al., 2006b; Doruk, Gray, Bravo, Pascual-Leone, & Fregni, 2014b).

Há décadas tem se observado maior avanço de tratamentos neurológicos, incluindo tratamentos farmacológicos, como a terapia com levodopa, a estimulação cerebral profunda (no inglês, *deep brain stimulation* - DBS). Mais recentemente, novos tratamentos vêm sendo propostos, como é o caso das técnicas de estimulação não-invasiva (Fregni & Pascual-Leone,

2007), entretanto, os resultados ainda são controversos sobre a melhora dos sintomas cognitivos em pacientes com DP. No tratamento das discinesias, ainda são várias as sugestões de montagens de ETCC. Alguns estudos sugerem que a ETCC bilateral com cátodo sobre o CPFDLd e com o ânodo sobre o CPFDL e poderia ser potencialmente benéfica para os pacientes com DP, quer por mecanismos de plasticidade homeostática e por aumentos nos níveis extracelulares de dopamina sobre o *striatum* no tratamento das discinesias (Leite et al., 2013, 2014). Outro estudo com ETCC bilateral anódica e catódica na área motora suplementar (SMA), não observou mudanças na inibição dos movimentos anormais (discinesias) com a ETCC-c, apenas na ETCC-a observou-se diminuição das discinesias nos pacientes (Hayduk-Costa, Drummond, & Carlsen, 2013).

Há ainda, outras pesquisas clínicas que têm demonstrado que a ETCC-a sobre M1 melhora significativamente a função motora em pacientes com distúrbios do movimento, sendo utilizada no tratamento de distonias (Angelakis et al., 2013; Benninger et al., 2011; Buttkus et al., 2010; Quartarone, 2013; Quartarone et al., 2005). Contudo, poucos estudos têm buscado otimizar os parâmetros que contribuem para os efeitos da ETCC e a compreensão dos mecanismos neurais envolvidos. Li et al., (2015), realizaram estudo com primatas com doença de Parkinson experimental induzida pela administração de 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)[\[1\]](#) com o objetivo de avaliarem os efeitos temporários e cumulativos da ETCC-a sobre M1, e observaram que a ETCC-a sobre M1 melhorou significativamente as habilidades motoras dos animais. Os autores propuseram, portanto, que ETCC contínua e de longo prazo sobre M1 é a melhor estratégia no tratamento dos sintomas motores da DP (Li et al., 2015)

Há ainda estudos mais recentes que investigam a eficácia da ETCC sobre o cerebelo, no tratamento das doenças neurológicas. Ferrucci et al., (2016) realizaram estudo com 9 pacientes com DP idiopática para avaliar se a ETCC anódica cerebelar e ETCC anódica

sobre M1 melhoram a função motora, os sintomas cognitivos e as discinesias induzidas pela levodopa nesses pacientes. A montagem utilizada foi bilateral anódica (2mA, 20min, por 5 dias consecutivos). O estudo foi realizado em três momentos: (T1) após 5 sessões de ETCC; (T2) 1 semana após ETCC; e (T3) após 4 semanas do término de ETCC. Observaram que já após 5 sessões de ETCC, todos os pacientes que receberam ETCC anódica cerebelar e ETCC anódica sobre M1 melhoraram significativamente a discinesia. Embora sua amostra tenha sido pequena, seus resultados preliminares sugerem que 5 sessões de ETCC-a cerebelar e ETCC-a sobre M1 são capazes de promover melhora das discinesias induzidas por levodopa em pacientes com Doença de Parkinson (Ferrucci, Cortese, et al., 2016).

[1] é uma neurotoxina que provoca sintomas da doença de Parkinson de forma permanente ao destruir os neurônios dopaminérgicos da substância negra do cérebro. Tem sido usado para estudar a doença em experiências animais.

5.1.1 ETCC e modulação das distonias

A distonia envolve um grupo de distúrbios do movimento caracterizado por contrações musculares involuntárias causando torções, movimentos repetitivos ou posturas anormais. Evidências convincentes de estudos clínicos e experimentais convergem na identificação de três principais correlatos neurofisiológicos sustentando a fisiopatologia da doença: (a) perda de inibição da circuitaria sensório motora, (b) interrupção da integração sensório motora e, (c) plasticidade homeostática mal adaptativa, demonstrando a interação entre os sistemas colinérgicos e dopaminérgicos (Madeo & Pisani, 2017).

Embora a distonia tenha sido tradicionalmente considerada como uma disfunção dos gânglios basais (Berardelli et al., 1998), surgiram evidências provocativas recentes do envolvimento do cerebelo na fisiopatologia dessa doença enigmática, a partir de pesquisas neuroanatômicas de redes complexas mostrando que o cerebelo está conectado a uma ampla gama de outras estruturas do sistema nervoso central envolvidas no controle dos movimentos. Atualmente, portanto, a distonia é considerada uma disfunção que envolve não apenas as vias tálamo-corticais (córtex motor - núcleos da base - tálamo), mas também o cerebelo, já que mesmo na ausência de "sinais cerebelares" tradicionais ao exame neurológico da maioria dos pacientes com distonia, existem indicações mais sutis de disfunção cerebelar (Filip, Lungu, & Bares, 2013a).

As distonias são classificadas de três formas: (a) quanto à etiologia podem ser primárias ou idiopáticas (podem ser de caráter familiar e esporádico), e secundárias ou sintomáticas, geralmente acompanhadas por déficits neurológicos, com início súbito, e associadas a causas conhecidas; (b) quanto à idade de início, são consideradas da infância quando os sintomas aparecem até os 12 anos de idade, da adolescência quando o início se dá entre os 13 e 20 anos, e do adulto, quando a doença se inicia após os 20 anos de idade. Geralmente, quanto menor a idade de início, pior o prognóstico. Quando o início se dá na

infância, costumam ocorrer formas generalizadas, enquanto que em adultos são mais comuns as formas focais e segmentares. Em pacientes que apresentam os primeiros sintomas na idade adulta, dificilmente se obtém uma história familiar positiva; (c) quanto à localização e distribuição dos movimentos anormais, pode ser focal (ocorre em uma única região do corpo e tem como exemplos o blefaroespasma, a distonia oromandibular, a disфонia espástica, o torcicolo e a câibra do escrivão), segmentar (atinge duas ou mais regiões contíguas, é o caso de distonia crânio cervical e síndrome de Meige), multifocal (afeta duas ou mais regiões não contíguas), hemidistonia (afeta apenas um lado do corpo), e generalizada (combinação de distonia crural segmentar com qualquer outro segmento).

Buscando otimizar os tratamentos convencionais da distonia, seja por meio de anticolinérgicos, agonistas e antagonistas dopaminérgicos e, uso da toxina botulínica (Allam, Fonte-Boa, Tomaz, & Brasil-Neto, 2005), as técnicas de estimulação não invasiva têm sido experimentadas, cada vez mais, no tratamento dos pacientes com distonia. A EMT tem sido apontada como uma ferramenta útil no tratamento de algumas formas de distonia, como a distonia focal da mão, onde tratamentos farmacológicos ou injeções de toxina botulínica mostram-se geralmente ineficazes (Frucht, 2014; Quartarone, 2013) e, mais recentemente, novos estudos têm demonstrado os efeitos da EMT cerebelar na memória e na percepção desses pacientes (Minks, Kopickova, Marecek, Streitova, & Bares, 2010).

Uma vez que estudos recentes indicam que na distonia ocorre uma falha na integração sensória motora e uma plasticidade mal adaptativa desse sistema (Zittel, Helmich, Demiralay, Münchau, & Bäumer, 2015) e, estando a distonia associada com uma excitabilidade cortical alterada das áreas motoras do córtex, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) de baixa frequência (1Hz) sobre o córtex motor primário (M1) e as áreas pré-motoras pode normalizar essa excitabilidade e prover melhora dos sintomas de distonia nos pacientes (Zittel et al., 2015). Estudos recentes sugerem que a EMTr de baixa frequência (1Hz) sobre

córtex pré-motor produz resultados positivos nos pacientes, com melhora da distonia primária segmentar e distonia generalizada (Allam et al., 2007b; Hoffman & Cavus, 2002; Lefaucheur et al., 2004; Tyvaert et al., 2006).

Lefaucheur et al., (2004) avaliaram os efeitos da EMTr de baixa frequência (1Hz) sobre o córtex pré-motor em 3 pacientes com distonia generalizada grave, por 20 min, durante 5 dias consecutivos. Os pacientes tiveram redução dos sintomas na escala de distonia de Burke, Fahn e Marsden (BFM), sugerindo que a EMTr de baixa frequência sobre o córtex pré-motor pode melhorar os sintomas de distonia generalizada grave. Na mesma linha, Allam et al., (2007) avaliaram o efeito da EMTr de baixa frequência sobre o córtex pré-motor em uma paciente com sintomas de distonia segmentar primária (DSP) e observaram que ao final de 5 sessões houve uma redução de 50% dos sintomas na escala de distonia (BFM), sugerindo que a EMTr de baixa frequência sobre o córtex pré-motor pode reduzir os sintomas motores na distonia segmentar primária.

Adicionalmente, em estudo recente para avaliar os efeitos da EMTr de baixa frequência (1Hz) sobre o córtex motor primário (M1), Zittel et al., (2015) observaram que o potencial evocado motor (PEM) diminuiu nos pacientes com distonia cervical, enquanto que EMTr sobre o córtex sensorial aumentou. Ambos normalizaram a inibição aferente de curta latência (*short latency afferent inhibition*) nesses pacientes, sugerindo que a plasticidade dos circuitos sensório-motores está alterada na distonia cervical.

Devido a uma forte evidência de que o cerebelo exerce um papel importante na distonia (Avanzino & Abbruzzese, 2012; Prudente, Hess, & Jinnah, 2014; Sadnicka, Hoffland, Bhatia, van de Warrenburg, & Edwards, 2012), recentemente tem crescido o interesse dos estudos com a ETCC sobre o cerebelo no tratamento das distonias (Boehringer, Macher, Dukart, Villringer, & Pleger, 2013; Bradnam, Graetz, McDonnell, & Ridding, 2015; Ferrucci et al., 2013; Ferrucci, Bocci, Cortese, Ruggiero, & Priori, 2016; Ferrucci & Priori, 2014; Filip,

Lungu, & Bares, 2013b; Galea, Jayaram, Ajagbe, & Celnik, 2009; Minichino et al., 2015; Minks et al., 2010; Pope & Miall, 2012).

Em estudo recente para investigar o envolvimento do cerebelo na distonia, Bradnam et al., (2015) observaram que a ETCC-a cerebelar reduziu a pressão na caneta e aumentou a velocidade da escrita durante o desenho em círculo em 8 pacientes (5 com distonia para escrita e 3 com distonia para música) com distonia focal da mão. Seus resultados demonstraram que a ETCC-a cerebelar pareceu melhorar a cinemática das tarefas de desenho à mão e do teste de desenho em círculo. Como limitação do estudo, os autores sugerem a necessidade de novas investigações com populações mais homogêneas para investigação das possíveis aplicações dos protocolos de ETCC cerebelar no tratamento da distonia. Em contrapartida, Sadnicka et al., (2014) utilizaram ETCC-a cerebelar para avaliar os parâmetros fisiológicos em 10 pacientes com distonia focal da mão. Ao final de 2 sessões, os pacientes apresentaram resultados negativos quanto aos movimentos de escrita. A partir de seus resultados, os autores sugerem que a ETCC-a cerebelar não apresenta resultados positivos após uma única sessão.

Outro estudo recente com ETCC sobre o cerebelo, realizado por Rosset-Llobet et al., (2015) propôs avaliar os efeitos da ETCC associada à reabilitação sensório motora de 30 músicos destros com distonia focal da mão, onde o ânodo foi posicionado sobre a região parietal direita e o cátodo sobre a região parietal esquerda, por 2 semanas, em sessões de 30 minutos associadas. Seus resultados mostraram que, ao final de 2 semanas, os pacientes melhoraram da distonia. Os resultados sugerem, portanto, que a ETCC biparietal parece ser uma técnica segura que não interfere na neuroreabilitação e ainda pode aumentar sua eficácia em pacientes destros com distonia focal da mão (Rosset-Llobet, Fàbregas-Molas, & Pascual-Leone, 2015).

Adicionalmente, além do envolvimento do cerebelo no controle motor em humanos (Groiss & Ugawa, 2013), o cerebelo humano tem sido extensivamente estudado devido ao seu potencial na aprendizagem, cognição, emoção e comportamento (Reeber, Otis, & Sillitoe, 2013; Schmahmann, 2010; Stoodley & Schmahmann, 2010; Strick, Dum, & Fiez, 2009).

Embora existam poucos estudos com ETCC sobre o cerebelo, no tratamento das distonias, os resultados obtidos até agora são encorajadores.

6. ETCC na modulação da dor

Embora seja uma experiência humana universal, definir dor precisamente é muito difícil. Seu componente altamente subjetivo é até mesmo reconhecido por taxonomias científicas, a exemplo da conceituada *International Association for Study of Pain (IASP)*, a qual define dor como “experiência sensitiva e emocional desagradável decorrente ou descrita em termos de lesões teciduais reais ou potenciais” (Merskey & Bogduk, 1994).

Dor envolve ao mesmo tempo um componente sensorial e uma experiência emocional subjetiva (Rainville, 2002). Os aspectos sensoriais da dor envolvem a transmissão de sinais dos receptores periféricos através de vias espinotalâmicas para núcleos talâmicos (VPL e VPM) e para áreas corticais (S1, S2 e córtex parietal posterior) e, destas áreas para estruturas límbicas corticais (córtex insular e córtex cingulado anterior). Portanto, os aspectos emocionais da dor (aqueles relatados no momento da dor) envolvem o sistema límbico, uma vez que a via córtico-límbica é conhecida por integrar o *input* nociceptivo com informações sobre o *status* geral do corpo e por sua vez, regular o efeito atribuído à dor (Nielsen, Staud, & Price, 2009; Riley et al., 2002). Adicionalmente, podendo o CPFDL ser responsável pelo monitoramento constante da congruência entre as descargas corolárias oriundas do córtex motor, a visão e a propriocepção na dor crônica neuropática, o CPFDL direito pode ser um alvo interessante para a neuromodulação não invasiva em casos de dor crônica neuropática (Brasil-Neto, Fregni, Tazoe, & Brighina, 2016). Por sua vez, o CPFDL tem sido associado também à modulação afetiva da dor, exercendo controle ativo através da modulação de vias subcorticais e corticais (Casey, Lorenz, & Minoshima, 2003; Casey, Morrow, Lorenz, & Minoshima, 2001; Lorenz, Minoshima, & Casey, 2003). Estudos de imagem e EEG têm investigado o envolvimento do CPFDL na percepção somatossensorial da dor (Borckardt et al., 2012; Borckardt, Madan, Smith, Gibert, & Cucciare, 2010; Freund et al., 2009; Wolfgang Freund,

Stuber, Wunderlich, & Schmitz, 2007) e, ainda, na modulação emocional da dor (Godinho, Magnin, Frot, Perchet, & Garcia-Larrea, 2006).

Contudo, ainda não se sabe se a modulação do córtex pré-frontal dorsolateral pode alterar o processamento cortical dos aspectos emocionais da dor e, assim, ser uma área-alvo efetiva para técnicas de estimulação do cérebro destinadas ao controle da dor. Isto torna-se importante para compreender como as dimensões neuropsicológicas e cognitivas da dor (por exemplo, dor emocional ou dor afetiva) têm sido demonstradas em alguns casos para compreender a dor crônica refratária aos tratamentos médicos atuais.

De fato, esta dimensão afetiva da dor está relacionada com sistemas neuropsicológicos que são anatomicamente distintos daqueles envolvidos na percepção sensorial da dor (Borckardt et al., 2010; Duquette, Roy, Leporé, Peretz, & Rainville, 2007).

6.1 Dor e cognição

Desde a década de 90, existiam apenas procedimentos cirúrgicos de implantes de eletrodos, como a técnica de estimulação cerebral conhecida por estimulação cerebral profunda (do inglês, *deep brain stimulation* – DBS) que produziam diminuição significativa da dor; entretanto, mais recentemente, tem crescido o interesse no uso de técnicas não-invasivas, como intervenção terapêutica potencial, no tratamento de dor (Fregni, Freedman, et al., 2007; Ngernyam, Jensen, Auvichayapat, Punjaruk, & Auvichayapat, 2013).

Em voluntários sadios, pesquisadores têm estudado o papel da ETCC na modulação e percepção de dor e têm observado que essa técnica tem sido eficaz na modulação da percepção de dor nesses indivíduos. Esses resultados sugerem que o efeito analgésico não depende de uma atividade neural anormal (Antal et al., 2008; Boggio, Zaghi, & Fregni, 2009a; Boggio, Zaghi, Lopes, & Fregni, 2008b; Brasil-Neto et al., 2016; Csifcsak & Antal, 2012).

Há ainda estudos de ETCC na modulação de dor aguda e dor crônica em pacientes que, em sua maioria, sugerem que a modulação dessa resposta pela ETCC é capaz de reduzir não apenas o aspecto somatossensorial da dor, mas também os efeitos cardiovasculares a longo prazo, modulando o controle eferente cardiovascular (Hamner, Villamar, Fregni, & Taylor, 2015; Schestatsky, Janovik, et al., 2013). Esses resultados sugerem que, a ETCC pode ser uma ferramenta potencial no controle da hipertensão, independente de dor (Schestatsky, Janovik, et al., 2013; Schestatsky, Simis, Freeman, Pascual-Leone, & Fregni, 2013) sendo um potencial recurso não-farmacológico para a redução das taxas de pressão sanguínea em humanos (Binkofski & Buccino, 2006). Embora esses resultados não sejam ainda consistentes (Floel et al., 2004; Raimundo, Uribe, & Brasil-Neto, 2012; Vandermeeren, Jamart, & Ossemann, 2010), o fato é que, embora ainda existam evidências contrárias, alguns estudos sugerem alterações potenciais no controle cardíaco autonômico com o uso da ETCC (Brunoni et al., 2013; Montenegro et al., 2011, 2015).

Novos estudos têm surgido para avaliar os efeitos da ETCC sobre as respostas autonômicas associadas à dor, utilizando diferentes protocolos e ferramentas adicionais, como é o caso do Teste de Pressor ao Frio (do inglês, *Cold Pressor Test – CPT*). Estudos demonstram que esse teste ocasiona aumento da percepção de dor, pressão sanguínea, resistência vascular e atividade simpática (Fagius, Karhuvaara, & Sundlof, 1989), estando estas respostas diretamente relacionadas com a diminuição da temperatura (Kregel, Seals, & Callister, 1992; Mitchell, MacDonald, & Brodie, 2004). Em estudo realizado por Hamner, Villamar, Fregni, & Taylor (2015), sobre os efeitos da ETCC-a sobre M1 na redução da percepção de dor aguda e respostas cardiovasculares, em voluntários jovens saudáveis, através do teste de pressor ao frio, observaram que a ETCC-a sobre M1 não teve efeito na hemodinâmica basal ou na resposta cardiovascular autonômica desses indivíduos. Os resultados demonstraram um efeito modesto apenas na resposta de dor aguda e não na percepção de dor, nesses voluntários saudáveis, sugerindo

que o uso da ETCC altera a percepção de dor em voluntários saudáveis, mas não modula o controle cardiovascular em resposta à dor quando aplicada sobre M1 (Hamner et al., 2015).

A ETCC sobre M1 vem sendo utilizada no tratamento de (a) pacientes com transtornos de dor intratáveis, incluindo dor crônica (Csifcsak et al., 2009; Fregni, Freedman, et al., 2007; Gabor & Andrea, 2012; Lefaucheur, 2004, 2008; Mori et al., 2010; O'Neill et al., 2015; Plow et al., 2012; Pridmore et al., 2005; Young et al., 2014); (b) dor decorrente de câncer (Mori et al., 2010); (c) dor decorrente de lesões medulares (Fregni, Boggio, et al., 2006; Lenz et al., 1994; Lenz, Kwan, Dostrovsky, & Tasker, 1989); (d) fibromialgia (Castillo, Mendonca, & Fregni, 2014; Fregni, Gimenes, et al., 2006b; Lefaucheur, 2008; Luedtke et al., 2011).

Ainda que os mecanismos pelos quais estas técnicas de neuromodulação aliviam a dor não tenham sido suficientemente esclarecidos, tem sido sugerido que estariam envolvidas mudanças plásticas associadas à dor crônica (Boggio, Sultani, et al., 2008; Boggio, Zaghi, & Fregni, 2009b; Brasil-Neto et al., 2016; Cohen, Brasil-Neto, Pascual-Leone, & Hallett, 1993; Tsubokawa, Katayama, Yamamoto, Hirayama, & Koyama, 1991).

Outros achados sugerem, ainda que a estimulação de M1 modula atividade talâmica anormal para aliviar a dor em síndromes de dor crônica (Tsubokawa et al., 1991). De fato, a ETCC parece influenciar o nível de excitabilidade cortical e modular a taxa de disparo de neurônios de maneira dependente da polaridade, uma vez que a ETCC-a promove aumento da excitabilidade cortical, ao passo que a ETCC-c parece exercer efeitos inibitórios, promovendo neuroplasticidade em áreas corticais. A compreensão detalhada destes mecanismos tem sido apontada como um passo muito importante para o desenvolvimento das técnicas de neuromodulação (Bikson et al., 2010; Nitsche et al., 2003; Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2011).

Enquanto os estudos acima mencionados se concentraram no efeito da ETCC na modulação de patologias associadas à dor crônica, poucos estudos avaliaram o efeito deste tipo

de estimulação na percepção de dor aguda em estudos experimentais, com voluntários sadios. Em um desses estudos, Boggio e colaboradores (2008) avaliaram os efeitos da ETCC-a sobre M1, CPFDL esquerdo e lobo occipital na modulação sensorial e na percepção do limiar de dor em voluntários sadios. Nos participantes que receberam ETCC ou ETCC fictícia (*sham*) sobre M1, o ânodo foi posicionado em C3 e o cátodo na região supra orbital contralateral (Fp2), conforme o sistema 10-20 do EEG. Nos participantes que receberam ETCC-a no CPFDL, o ânodo foi posicionado em F3 e o cátodo em Fp2. Eles utilizaram estímulo elétrico periférico, posicionado no dedo direito dos participantes, antes e durante cada sessão de ETCC, para avaliar o limiar de percepção e o limiar de dor. A corrente elétrica aplicada iniciava com intensidade de 0 mA e ia aumentando gradativamente até atingir 2 mA, quando os mesmos informavam a sensação da dor. A intensidade da corrente na qual os participantes percebiam o estímulo elétrico era definida como o limiar de percepção; a intensidade da corrente na qual os participantes percebiam dor era definida como o limiar de dor. Os resultados mostraram que a ETCC sobre M1 aumentou os limiares de percepção sensorial do estímulo e da percepção de dor nesses voluntários, enquanto a ETCC no CPFDL aumentou apenas o limiar de dor.

De maneira semelhante, Boggio, Zaghi e Fregni (2009) demonstraram que a ETCC-a no CPFDL aumentou a percepção afetiva de aspectos emocionais relacionados à dor e diminuiu a sensação de desprazer e dor nos 23 voluntários sadios do estudo, apontando o CPFDL como uma região que pode estar diretamente envolvida no processamento emocional da dor. A partir dos resultados obtidos nesses estudos, os autores sugerem que a ETCC-a sobre o CPFDL pode ser uma ferramenta útil no alívio da dor com componente emocional, podendo, ainda, modular os limiares de dor nesses voluntários sadios. Corroboraram estes resultados Mariano et al., (2016) em estudo recente com ETCC anódica e catódica sobre o CPFDL em voluntários sadios submetidos ao Teste de Pressor ao Frio (do inglês, *Cold Pressor Test – CPT*), onde a ETCC-a sobre o CPFDL esquerdo modulou a valência de dor aguda nesses voluntários.

Seus resultados sugerem que o CPFDL esquerdo tem sido associado com aspectos afetivos, cognitivos e atencionais da dor, podendo ser um alvo preferencial na neuromodulação dos transtornos afetivos. ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo tem mais sido associada à redução das taxas de desconforto associadas à dor do que ETCC catódica sobre o CPFDL (Naylor et al., 2014).

Em relação à modulação da dor térmica sobre o córtex motor primário (M1), ainda são escassos os estudos na literatura. Em estudo recente, Bachamm et al., 2010 pretenderam avaliar os efeitos da ETCC anódica e catódica sobre M1, com intensidade de 1 mA, por 15 minutos em 8 voluntários sadios. Seus resultados demonstraram que após a ETCC catódica o limiar de percepção para o frio, os limiares mecânicos de percepção e os limiares mecânicos de dor aumentaram significativamente quando comparados à linha de base, sugerindo que a ETCC catódica pode reduzir temporariamente a sensibilidade para os *inputs* somatosensoriais. Nenhuma mudança foi observada com a ETCC anódica sobre M1. Corroboraram estes resultados, Borckardt et al., (2012) em estudo com ETCC anódica de alta definição (HD-tDCS) sobre M1, para avaliar os limiares sensoriais de dor em 24 voluntários sadios. Seus resultados demonstraram uma relação direta entre ETCC anódica sobre M1 com a diminuição da percepção sensorial para frio e diminuição do limiar de dor térmica, e aumentou os limiares sensoriais para o calor, embora não tenha alterado os limiares de dor para o calor. Nesse estudo, a ETCC anódica aumentou apenas os limiares de percepção sensorial do estímulo e da percepção de dor nesses voluntários. Seus resultados sugerem que a ETCC de alta definição parece ser uma ferramenta bem tolerada e ainda promover mudanças corticais associadas à percepção de dor.

Esses resultados justificam o uso da ETCC sobre M1 e sobre CPFDL nos estudos de dor e aspectos cognitivos relacionados à dor (Boggio et al., 2008; Boggio et al., 2009; Borckardt et al., 2012; Fregni, Schachter, & Pascual-Leone, 2005). Parece, portanto, que a

ETCC-a sobre M1 e sobre o CPFDL modula tanto aspectos sensoriais e emocionais relacionados à percepção de dor, como diversas funções cognitivas. Tais estudos, embora ainda bastante incipientes, apontam para uma linha muito interessante de estudo do papel da ETCC na modulação de processos neurofisiológicos.

O panorama da utilização destas técnicas parece apontar, portanto, para um cenário bastante promissor, seja com finalidades clínicas e/ou experimentais. De qualquer forma, os estudos ainda são bastante incipientes e alguns resultados se mostram inconsistentes.

7. Doenças Vasculares do Sistema Nervoso

Sendo um efeito fundamental da ETCC sua capacidade de modular a excitabilidade cortical, um dos principais usos terapêuticos clínicos da ETCC é no tratamento de pacientes com Acidente Vascular Cerebral (AVC) (Fregni, Boggio, Mansur, et al., 2005). Em estudo recente, Hummel et al., (2013) sugerem que a estimulação cerebral não invasiva, além de melhorar as funções motoras da mão parética nos pacientes pós-AVC, também modula os processos de aprendizagem (Zimmerman et al., 2012), considerando que comprometimentos cognitivos são comuns nesses pacientes (Teasell, 2014).

7.1 ETCC na modulação do Acidente Vascular Cerebral (AVC)

A estratégia no uso da ETCC para modular a função cerebral é que a ETCC é utilizada para inibir as redes neuronais em determinada região específica do cérebro e promover a melhora do funcionamento cerebral em certos casos, como do AVC, onde a modulação via ETCC consiste em inibir o hemisfério contralateral ao afetado (sobre o hemisfério não afetado), no caso de AVC unilateral, fazendo com que o hemisfério afetado melhore o funcionamento (Fregni, Boggio, Mansur, et al., 2005; Webster, Celnik, & Cohen, 2006). Essa estratégia tem sido utilizada uma vez que após um AVC ocorre um aumento dos níveis de atividade do hemisfério contralateral ao lesionado (Webster et al., 2006) e consequente aumento da inibição inter-hemisférica a partir do hemisfério sadio. Baseado na ideia de que essas interações inter-hemisféricas podem influenciar o desempenho motor em pacientes pós-AVC (Swinnen, 2002), postula-se que, ao diminuirmos a excitabilidade do hemisfério contralateral ao afetado, podemos favorecer a melhora do funcionamento motor desses pacientes (Murase, Duque, Mazzocchio, & Cohen, 2004). Nessa linha, no tratamento desses pacientes pós-AVC, alguns estudos têm utilizado protocolo de ETCC catódica sobre M1, inibindo o hemisfério contralateral ao afetado. Fregni et al., 2005 investigaram os efeitos da ETCC catódica sobre

M1 do hemisfério contralateral ao afetado em pacientes pós-AVC e da ETCC anódica sobre M1 do hemisfério afetado. Seus resultados demonstraram que os pacientes que receberam ETCC catódica sobre M1 do hemisfério contralateral ao afetado tiveram melhora significativa (11,7%) da função motora, em relação aos que receberam ETCC fictícia (*sham*). Adicionalmente, a ETCC anódica sobre M1 do hemisfério afetado também produziu efeitos positivos na função motora desses pacientes, corroborando estudo de Hummel et al., (2005) que avaliaram o efeito da ETCC anódica sobre M1 do hemisfério afetado (intensidade de 2mA por 30 min, durante 3 dias) e o cátodo sobre a área supra orbital contralateral (Fp2) em pacientes pós-AVC com paralisia da mão e observaram melhora do desempenho motor e da funcionalidade para atividades que reproduzem as atividades de vida diária, diminuição do tempo de reação às tarefas e aumento da força em atividades motoras nesses pacientes. Observaram ainda que, após uso prolongado o efeito pareceu ser duradouro.

Mais tarde, em estudo para comparar os efeitos da ETCC anódica e catódica sobre o hemisfério contralateral à lesão e ipsilateral à lesão, Boggio et al., (2007) utilizaram ETCC anódica e catódica sobre os hemisférios contralateral à lesão (sobre o hemisfério não afetado) e ipsilateral à lesão (sobre o hemisfério afetado) e observaram que ao final de 5 dias consecutivos houve uma melhora significativa da função motora nos pacientes pós-AVC submetidos à ETCC catódica sobre o hemisfério não afetado (contralateral à lesão) e dos pacientes submetidos à ETCC anódica sobre o hemisfério afetado (ipsilateral à lesão).

Adicionalmente, estudos com ETCC catódica em pacientes afásicos pós-AVC sugerem que ao inibir o hemisfério direito ocorre o processo de homeostase (em inglês, *down-regulation*), passando o hemisfério esquerdo a apresentar melhora do desempenho como mecanismo de compensação para equilibrar a disfunção do lado inibido, melhorando a função da linguagem nesses pacientes (Cattaneo, Pisoni, & Papagno, 2011; de Aguiar, Paolazzi, & Miceli, 2015; Kang, Kim, Sohn, Cohen, & Paik, 2011; Monti et al., 2008, 2013).

Dentre os efeitos observados após tratamento com ETCC destaca-se melhora de: (a) funcionalidade, avaliada por meio de escalas de atividades diárias (Boggio et al., 2007; Feng, Bowden, & Kautz, 2015; Fregni & Pascual-Leone, 2006; Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005a; Gandiga et al., 2006; Hummel et al., 2005; Lindenberg, Renga, Zhu, Nair, & Schlaug, 2010; Reis & Fritsch, 2011; Reis et al., 2008; Schlaug, Renga, & Nair, 2008); (b) linguagem (Monti et al., 2008); (c) funções cognitivas (Teasel, 2014), entre outras.

Monti et al., (2008) avaliaram o efeito da ETCC anódica e catódica (2 mA, 10 min) sobre as áreas frontotemporais esquerdas, em oito pacientes afásicos crônicos pós-AVC com treino de nomeação de imagem (precisão e tempo de resposta) antes e imediatamente após ETCC anódica e catódica. Observaram que os pacientes que receberam ETCC catódica tiveram uma melhora significativa (33%) na precisão e no tempo de resposta em nomear as imagens, enquanto que os pacientes que receberam ETCC anódica não apresentaram melhora.

Contudo, ainda que existam estudos demonstrando os efeitos terapêuticos dessa técnica de estimulação não invasiva (enfatizando no presente estudo a ETCC) sobre as áreas motoras nesses pacientes pós-AVC, são necessários novos estudos duplo-cego, randomizados, com uma amostra maior, número maior de sessões e maior duração para determinar a validade dessas novas intervenções (Webster, Celnick & Cohen, 2006).

8. OBJETIVOS

O nosso objetivo foi avaliar o impacto dos efeitos modulatórios da ETCC e da EMT sobre a fisiologia normal do sistema nervoso, sobre a fisiopatologia de distúrbios neuropsiquiátricos, e suas possíveis aplicações terapêuticas.

Neste trabalho, pretendemos apresentar contribuições sob a forma de revisão exaustiva da literatura, participação ativa em um trabalho experimental envolvendo ETCC em idosos e condução e relato de casos clínicos relevantes.

Para tanto, o presente trabalho foi constituído por diversos estudos realizados entre 2014 e 2017, apresentados em forma de contribuições, obedecendo uma ordem cronológica de produção, desde as primeiras contribuições em 2014 às mais recentes. Trata-se de contribuições experimentais e não-experimentais, como: um artigo de revisão, um estudo experimental e dois relatos de casos clínicos. Todos os estudos aqui compilados têm ênfase nos efeitos da neuromodulação não-invasiva sobre parâmetros neuropsicológicos normais e em distúrbios neuropsiquiátricos. A seguir apresentamos os resultados desses estudos (contribuições):

Contribuição I: Artigo de revisão “*Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation appear to be safe neuromodulatory techniques useful in the treatment of anxiety disorders and other neuropsychiatric disorders*” (“Estimulação magnética transcraniana e estimulação transcraniana por corrente contínua parecem ser técnicas neuromodulatórias seguras no tratamento dos transtornos de ansiedade e outros transtornos neuropsiquiátricos”) publicado na revista *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 2016; 74(10): 829-835 (DOI: 10.1590/004-282X20160115).

Contribuição II: Artigo experimental em idosos: “*Impairment of the visuo-spatial sketch pad by left prefrontal transcranial direct current stimulation*” (“Comprometimento do esboço visuo-espacial pelo uso da estimulação transcraniana por

corrente direta”), publicado na revista **Brain Stimulation**; 2016; 1-2; (DOI 10.16/j.brs.2016.12.010);

Contribuição III: Relato de caso: “Efeito terapêutico da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre os sintomas neuropsicológicos de uma paciente idosa: Um Relato de Caso” (“*Therapeutic effect of transcranial direct current stimulation upon neuropsychological symptoms of an elderly patient: A Case Report*”), apresentado no **VII Simpósio Internacional de Neuromodulação na Universidade Mackenzie**, em São Paulo, promovido pelo Instituto Scala, em agosto de 2015, publicado nos Anais do VII Simpósio Internacional de Neuromodulação (*Annals of VII International Symposium on Neuromodulation*) e, aceito pela Revista ***Dementia and Neuropsychologia***, em agosto de 2017.

Contribuição IV: Relato de caso: “Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e Depressão Associada à Estimulação Cerebral Profunda - DBS” (“*Transcranial direct current stimulation (tDCS) and depression associated with Deep Brain Stimulation - DBS*”), aceito para ser apresentado no **IX Simpósio Internacional em Neuromodulação na Universidade Mackenzie**, em São Paulo, promovido pelo Instituto Scala, entre os dias 18 e 20 de setembro de 2017. Será publicado nos Anais do IX Simpósio Internacional de Neuromodulação (*Annals of IX International Symposium on Neuromodulation*).

9. CONTRIBUIÇÕES

9.1 CONTRIBUIÇÃO I

Artigo de revisão “*Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation appear to be safe neuromodulatory techniques useful in the treatment of anxiety disorders and other neuropsychiatric disorders*” (“Estimulação magnética transcraniana e estimulação transcraniana por corrente contínua parecem ser técnicas neuromodulatórias seguras no tratamento dos transtornos de ansiedade e outros transtornos neuropsiquiátricos”) publicado na revista **Arquivos de Neuropsiquiatria**, 2016; 74(10): 829-835 (DOI: 10.1590/004-282X20160115).

9.1.1 Objetivo

O objetivo desse artigo de revisão foi de demonstrar o uso seguro e eficaz das técnicas de neuromodulação não-invasivas, especificamente a EMT e a ETCC no tratamento dos transtornos de ansiedade e outros transtornos neuropsiquiátricos.

9.1.2 Considerações gerais sobre o estudo

Esse artigo foi desenvolvido a partir do protocolo de pesquisa “*Investigation of the effects of transcranial direct current stimulation on post traumatic stress and panic disorders*”, com o objetivo de ser executado em parceria e sob supervisão do Dr. Felipe Fregni em seu Laboratório de Neuromodulação do *Spaulding Rehabilitation Hospital*, em Boston – MA (vide Contribuição II). O presente trabalho consistiu em apresentar, com base na literatura, à luz das neurociências, os benefícios, as vantagens, as limitações e incertezas dos tratamentos neuromodulatórios que vêm sendo utilizados nos transtornos de humor (depressão), transtorno

obsessivo-compulsivo (TOC) transtornos de ansiedade, com ênfase aqui nos transtornos de estresse pós-traumático (TEPT) e do pânico (TP). Sabemos que uma conquista dos neurocientistas e pesquisadores da área de neuromodulação foi a recente aprovação da EMT para o tratamento da depressão fármaco-resistente, nos Estados Unidos, no Brasil e em outros países. Novos estudos com outras patologias na área da neurologia e neuropsiquiatria têm sido desenvolvidos com o objetivo de promover novas conquistas e avanços nos tratamentos dessas patologias, como ocorreu com a depressão. Nos transtornos de ansiedade, cada vez mais estudos têm sido realizados a fim de se alcançar um padrão ótimo de tratamento utilizando as técnicas de neuromodulação; entretanto, ainda são necessários novos estudos com populações maiores e mais homogêneas para a padronização dos protocolos e montagens de seu uso.

9.1.3 Discussão e conclusões

Após extensa revisão da literatura, o que observamos é que ambas as técnicas de neuromodulação, tanto a EMT quanto a ETCC, são técnicas seguras e eficazes no tratamento dos transtornos neuropsiquiátricos em geral. Uma vantagem da ETCC sobre a EMT no tratamento dos transtornos de ansiedade parece residir no fato de que a ETCC pode alcançar circuitos corticais mais profundos. Entretanto, são necessários mais estudos na área de ETCC, uma vez que o maior volume de trabalhos na área de neuromodulação nos transtornos de ansiedade envolve a EMT e a EMTr. Muitos estudos com EMTr apontam uma melhora dos sintomas de depressão maior e dos transtornos de ansiedade (Zwanzger et al., 2002). Estudos com pacientes com transtorno de pânico, demonstram que após 4 semanas de EMTr houve redução dos sintomas de pânico, embora a diferença não tenha sido significativa entre os pacientes que receberam EMTr e EMTr *sham* (Jin et al., 2015), não se podendo descartar totalmente um efeito placebo.

Contudo, a partir dessa revisão de literatura para a melhor compreensão dos protocolos e montagens que vêm sendo utilizados na área de neuromodulação, no tratamento dos transtornos de ansiedade aqui especificamente abordados, reiteramos que novos estudos clínicos e experimentais, com populações maiores e mais homogêneas devem ser realizados, a fim de obtermos um consenso no que se refere ao (s) protocolo (s) de tratamento (s) eficaz (es) para os transtornos de ansiedade.

Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation appear to be safe neuromodulatory techniques useful in the treatment of anxiety disorders and other neuropsychiatric disorders

Uso clínico da estimulação magnética transcraniana e da estimulação transcraniana por corrente direta em transtornos de ansiedade e de transtornos neuropsiquiátricos

Aline Iannone¹, Antonio Pedro de Mello Cruz¹, Joaquim Pereira Brasil-Neto², Raphael Boechat-Barros³

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation (TMS) has recently been investigated as a possible adjuvant treatment for many neuropsychiatric disorders, and has already been approved for the treatment of drug-resistant depression in the United States and in Brazil, among other countries. Although its use in other neuropsychiatric disorders is still largely experimental, many physicians have been using it as an off-label add-on therapy for various disorders. More recently, another technique, transcranial direct current stimulation (tDCS), has also become available as a much cheaper and portable alternative to TMS, although its mechanisms of action are different from those of TMS. The use of off-label therapeutic TMS or tDCS tends to occur in the setting of diseases that are notoriously resistant to other treatment modalities. Here we discuss the case of anxiety disorders, namely panic and post-traumatic stress disorders, highlighting the uncertainties and potential problems and benefits of the clinical use of these neuromodulatory techniques at the current stage of knowledge.

Keywords: transcranial direct current stimulation; anxiety; panic disorder.

RESUMO

A estimulação magnética transcraniana (TMS) foi recentemente proposta como um possível tratamento adjuvante para muitos distúrbios neuropsiquiátricos, e já foi aprovada para o tratamento de depressão fármaco-resistente nos Estados Unidos e no Brasil, entre outros países. Apesar do fato de que seu uso em outros transtornos neuropsiquiátricos ainda é em grande parte experimental, muitos médicos têm utilizado essas técnicas como uma terapia *off-label* em várias doenças. Mais recentemente, uma outra técnica, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), tornou-se também disponível como uma alternativa muito mais barata e portátil do que a TMS, embora os seus mecanismos de ação sejam diferentes daqueles da TMS. O uso *off-label* de TMS ou ETCC tende a ocorrer no caso de doenças que são notoriamente resistentes a outras modalidades terapêuticas. Aqui nós discutimos o caso dos transtornos de ansiedade, ou seja, transtorno do pânico e estresse pós-traumático, destacando as incertezas, benefícios e problemas potenciais inerentes ao uso clínico dessas técnicas neuromoduladoras no atual estágio do conhecimento.

Palavras-chave: estimulação transcraniana por corrente contínua; ansiedade; transtorno de pânico.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) are noninvasive transcranial stimulation techniques recently used in the fields of neurology and psychiatry. Originally introduced by Barker, Jalinous and Freeston¹, TMS has consolidated itself as an

increasingly important technique for noninvasive stimulation of the human motor cortex². Initially used as a method to investigate changes in motor pathways due to neurological diseases and even certain neuropsychiatric disorders³, TMS also began to be used as a form of therapy for diseases such as

¹Universidade de Brasília, Instituto de Psicologia, Brasília DF, Brasil;

²Universidade de Brasília, Instituto de Biologia, Departamento de Ciências Fisiológicas, Laboratório de Neurociências e Comportamento, Brasília DF, Brasil;

³Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Departamento de Psiquiatria, Brasília DF, Brasil.

Correspondence: Joaquim P. Brasil-Neto, Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade de Brasília; Campus Darcy Ribeiro; 70910-900 Brasília DF, Brasil; E-mail: jbrasil@unb.br

Conflict of interest: There is no conflict of interest to declare.

Received 30 March 2016; Accepted 21 June 2016.



Parkinson's⁴, and epilepsy⁵. In the last two decades, research on using these tools to treat conditions such as depression⁶, mania⁷, obsessive-compulsive disorder⁸ and post-traumatic stress disorder⁹ began to appear.

The use of electric currents for treating psychiatric disorders began in the 18th century with the development of the voltaic pile. However, it was only in the 1960s and 1970s that the noninvasive method of cerebral stimulation known as brain polarization, similar to modern tDCS, was able to provide improvements in mood and alertness in healthy volunteers, in addition to treating depression¹⁰. Later, this method was abandoned, possibly due to the advance of psychopharmacology and the social stigma of electroconvulsive therapy that hindered the development and emergence of new noninvasive forms of cerebral stimulation.

Despite the controversies involving such an early noninvasive method of cerebral stimulation, tDCS began to be used again as a putative neuromodulatory tool in the present century, notably with the studies of Priori¹⁰ in Italy, and Nitsche and Paulus¹¹ in Germany. Both studies were able to demonstrate that the transcranial induction of a low-intensity direct current, through electrodes placed on the head, increased (anodal stimulation) or decreased (cathodal stimulation) cortical excitability during the period of stimulation, suggesting that tDCS probably produced its effects through changes in the resting membrane potential¹², thus modifying the threshold for firing of action potentials, or even through synaptic mechanisms.

As a neuromodulatory technique, its physical and physiological principles require less complex equipment than TMS, with only two electrodes being necessary: one cathode and one anode, which, arranged in different positions, create a flow of low-intensity (1 or 2 mA) direct electric current that covers a specific region of the cerebral cortex, modulating it in accordance to the polarity. The electric current, in turn, flows from one electrode to the other through the scalp and the cortex. By comparison, while TMS can generate strong currents capable of depolarizing the neuron until it reaches the threshold for firing action potentials, tDCS changes cortical activity through weak electric currents, producing changes in the resting membrane potential, and consequently in brain activity¹³.

One fact that stands out in tDCS is the duration of its physiological effects. The technique is able to decrease or increase cortical excitability for hours after stimulation¹¹, probably by inducing long-term depression or long-term potentiation on the treated neurons and synapses¹⁴. Due to these long-term changes in cortical excitability, it is commonly applied daily, for 20 to 30 minutes¹⁵, ensuring efficacy and safety. Taking into account its prolonged effects upon cortical excitability, low intensity of the currents used to modulate brain activity, as well as the fact that it also allows sham stimulation in experimental protocols¹⁶, tDCS has been widely accepted not only as an off-label treatment but also

as a research tool, instead of high-cost equipment such as magnetic stimulators. Furthermore, the technique appears to be quite safe, and there is no reason to-date to suspect tDCS to be detrimental to health¹⁷, since it presents a low rate of side effects when used in accordance with the standard procedures recommended by recent clinical studies for the treatment of psychiatric disorders. The only side effects associated with tDCS have been redness of the skin or mild superficial electrolytic burns¹⁸. However, due to the still short follow-up time of treated subjects, longer-term side effects, if any, are unknown at this time.

APPLICATIONS OF TMS AND TDCS IN PSYCHIATRY

While in the past it was necessary to surgically manipulate the brain in order to modulate its activity in a nonpharmacological way, noninvasive stimulation provides something new: through TMS and tDCS, it is possible to adjust cerebral activity and apparently even mental processes, with less risk than is inherent in manipulation through neurostimulator implant surgery or by using drugs¹⁹.

Due to the increasing incidence of mood disorders and anxiety in the global population, researchers have sought increasingly effective, safe and noninvasive investigative and therapeutic techniques, with a lower incidence of adverse effects, for these disorders. According to the World Health Organization, depression and anxiety are among the most prevalent diseases in society, as per the tenth edition of the International Classification of Diseases (ICD-10), and are considered "common mental disorders" due to their high level of comorbidity and because they have similar therapeutic approaches. Research in the clinical field is needed in order to discover more effective and less invasive new treatments, given that not all patients respond to psychopharmacological or psychotherapeutic interventions²⁰.

NONINVASIVE TRANSCRANIAL STIMULATION FOR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Transcranial magnetic stimulation has received FDA approval for the treatment of major depressive disorder²¹. One notable fact is that a third of major depressive disorder patients are treatment-resistant, defined by the lack of adequate response of the symptoms after two or three antidepressant treatments²². Due to the high prevalence of resistance to treatment and failed antidepressant response, the National Institute of Mental Health developed the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Trial, a systematic protocol for treating depression. According to the latter protocol, cumulative response and remission rates after two unsuccessful antidepressant treatments are 73% and 47% respectively²³. Based on these data,

numerous repetitive TMS (rTMS) studies have been performed on the treatment of major depressive disorder and have shown positive results, suggesting that low-frequency stimulation (1Hz) of the right dorsolateral prefrontal cortex, or high frequency over the left dorsolateral prefrontal cortex, both have antidepressant effects²⁴.

Double-blind studies have been developed using anodal tDCS on the left dorsolateral prefrontal cortex, with low intensities between 1 and 2mA, over 10 days or more, and have shown positive results in reducing depressive symptoms^{25,26}. In the study by Fregni et al.²⁵, the results indicated a 69% improvement in symptoms of depression after just five sessions of tDCS, after 1.5 weeks, compared to a 30% improvement in the control group, measured on the Hamilton Depression Rating Scale. The same results were found by Boggio et al.²⁶, with an improvement of 40.5% in the group that received tDCS, in comparison to 10.4% of the control group, after two weeks of treatment. Taking into account these promising results of tDCS as an antidepressant treatment, replication of these studies in the future is suggested.

EFFECTS OF TRANSCRANIAL STIMULATION UPON ANXIETY DISORDERS

In addition to depression, the effects of transcranial stimulation on anxiety disorders and related disorders have also been investigated. However, before discussing some of these studies, it should be noted that, based on the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V, 2014), published by the American Psychiatric Association, some disorders such as anxiety disorders, classically recognized by the international community, have been registered separately in this latest edition of the DSM, in their own chapters, with separate nosologies. Among these are obsessive-compulsive disorder (OCD), post-traumatic stress disorders (PTSD) and acute stress. This new and controversial classification has been the target of criticism, but it is not the purpose of this review to analyze its pros and cons. Thus, for the description and analysis of some of the main studies investigating the effects of transcranial stimulation on OCD and PTSD, before and after the publication of the DSM-V, a purely descriptive analysis of their clinical results is adopted, without considering whether or not they are anxiety disorders according to this version of the DSM.

NEUROMODULATION AND OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Obsessive-compulsive disorder is characterized by the presence of obsessions and/or compulsions, where obsessions are thoughts, impulses or recurrent and persistent

images that are intrusive and unwanted experiences, while compulsions are repetitive behaviors or mental acts that an individual feels compelled to perform in response to an obsession or according to a set of rules that must be rigidly applied. Because it is a chronic disease characterized by obsessions and compulsions, OCD causes discomfort to the patient and his/her family²⁷ and was ranked as the fourth most common psychiatric disorder, affecting approximately 1–3% of the global population²⁸. It is also known that the disease is associated with dysfunction in the frontostriatal circuit, including the dorsolateral prefrontal cortex, orbitofrontal cortex, and medial prefrontal cortex, as well as the supplementary motor area, supplementary gyrus, anterior cingulate gyrus and basal ganglia²⁹. An interesting fact is that only 40–60% of patients respond to pharmacological treatment and cognitive behavioral therapy³⁰, justifying the use of new techniques in order to reduce resistance to treatment in these patients. Further research is still needed to provide a better understanding of the neural circuits involved in this disorder, since aspects of its etiology and pathophysiology remain unknown. Recent studies with rTMS emphasize that inhibitory application at a low frequency (1 Hz) on the supplementary motor area improves symptoms and increases the motor threshold³¹ and intracortical inhibition measured by the matched magnetic pulses technique³², the latter considered to be dependent on GABAergic mechanisms. These results corroborate the findings of Gomes et al.³³ who, in a recent randomized, double-blind study of OCD patients, showed that those who received rTMS on the supplementary motor area over two weeks had 35% improvement in OCD symptoms (Y-BOCS scale). Also in relation to symptoms of anxiety, there was a reduction in symptoms of 19.6% in the tDCS group compared to 9.5% in the group undergoing control stimulation, according to the anxiety scale (Hamilton Rating Scale for Anxiety - HRAS-14) after two weeks of stimulation. As to the symptoms of depression, they found no significant difference between tDCS and control groups on the Hamilton Scale for Depression (HRSD-24). In recent literature reviews, Berlim et al.³⁴ and Senço et al.³⁵ also observed that response rates among patients who received low-frequency rTMS on the orbitofrontal cortex or supplementary motor area vary between 35% and 13%, making these areas promising targets for reducing the symptoms of OCD, but studies are still incipient, as pointed out by some authors¹⁴.

NEUROMODULATION AND POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

In addition to OCD, a few studies have also investigated the effects of transcranial stimulation on PTSD. This is a psychiatric condition that occurs in people who have

witnessed events involving active threat of death or serious injury, or a threat to the physical safety of themselves or others³⁶ and is characterized by three symptom clusters: re-experience, avoidance and hyperarousal, resulting in social or occupational dysfunction. The symptoms must be present for at least a month, and may last for years. It is also a condition in which exposure to a risk against life results in a set of intrusive memories, where the individual experiences events associated with stress³⁷. Epidemiological studies estimate that 7.8% of the US population suffer from PTSD at some point in their lives³⁸, suggesting a psychosocial and economic loss exceeding US\$ 3 billion in lost productivity to the US every year³⁶.

Pharmacological studies have shown that reduced glutamatergic neurotransmission, by AMPA receptor blockage, results in anxiolytic effects. In PTSD patients, this effect results in reduced flashbacks and nightmares, typical symptoms of the disorder. Regarding the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypocortisolemia is different from other anxiety disorders. It is not exactly known why the reduction occurs, but it has been found that when cortisol levels are lower in PTSD, the severity of symptoms is greater. However, although many drugs have demonstrated therapeutic benefit in humans with PTSD³⁹ and many of these drugs have been shown to be capable of preventing anxious behavior and cognitive impairment in rats with stress⁴⁰, not all patients respond to pharmacological treatment options for PTSD. For this reason, non-pharmacological treatments and noninvasive methods such as rTMS and tDCS have been tried⁴¹.

A few studies have shown that administration of low-frequency rTMS on the right dorsolateral prefrontal cortex is beneficial for improving the symptoms of PTSD⁹, by decreasing cortical excitability. Garcia-Toro et al.⁴² demonstrated that refractory PTSD patients showed an improvement of clinical symptoms after 10 sessions of low-frequency rTMS (1 Hz) applied to the right dorsolateral prefrontal cortex. In a complementary manner, Osuch et al.⁴³ demonstrated that patients who had 20 sessions of low-frequency rTMS (1 Hz) on the right dorsolateral prefrontal cortex and PTSD exposure therapy showed a reduction in the symptomatic and psychophysiological effects of PTSD, as assessed by the Hamilton Depression Rating Scale, the Impact of Events Scale and the Clinical Administered PTSD Scale. Curiously, a group of researchers has been conducting experiments using high-frequency rTMS (10 Hz) instead of low frequency rTMS in patients with PTSD, and has also reported positive results⁹. Such experiments, however, still need to be replicated by other researchers, on the basis of variable conflicting results.

Correlation with neuroimaging studies

Neuroimaging studies on rTMS and PTSD have shown increased oxygenation in the right prefrontal cortex when

participants are exposed to experiences that remind them of the traumatic experiences, suggesting that overactivity on the right side in PTSD is associated with the role of the right hemisphere in anxiety and other adverse emotional experiences⁴⁴. Thus, low-frequency rTMS (1 Hz) might decrease activity in the cortical areas of the right hemisphere, which in turn might improve the abnormalities and reduce cerebral functional asymmetries associated with PTSD⁴³. Still, hyperactivation of the amygdala and the rostral region of the cingulate cortex is observed in these patients, and the higher the activation of these regions, the greater the severity of the symptoms of PTSD.

These findings therefore suggest that rTMS on the right dorsolateral prefrontal cortex seems to be well suited to become an effective tool in the treatment of PTSD; moreover, there is evidence that rTMS produces anxiolytic action in humans⁴⁵. Berlim et al.⁴⁶ reviewed several randomized controlled studies conducted between 1995 and 2013 and found that studies on PTSD patients in which rTMS was applied on the right dorsolateral prefrontal cortex pointed to significant differences from patients undergoing sham rTMS. In addition, there were differences in the symptoms of anxiety and depression among PTSD patients before and after rTMS. Additionally, Karsen et al.⁴⁷ conducted a review of published reports including a total of 132 patients to evaluate the efficacy of rTMS in the treatment of PTSD. Based on the review, it was found that the variables most often studied were: a) treatment of the right or left cerebral hemisphere; b) stimulation frequency (0.3, 1, 5, 10 or 20 Hz); c) anatomical location; d) number of stimulation pulses; e) combination of rTMS with exposure. All studies stimulated pre-frontal regions.

Neuromodulation for PTSD and the right-left dilemma

Boggio et al.⁴⁸ demonstrated that high-frequency rTMS (20Hz) of either the right or left cerebral hemisphere can be effective in reducing the symptoms of PTSD. In contrast, some authors have observed that low-frequency rTMS (1 Hz) on the right dorsolateral prefrontal cortex⁴³ seems to be more effective. Again, however, Cohen et al.⁹, upon comparing low-frequency rTMS (1Hz) and high-frequency rTMS (10Hz) on the right dorsolateral prefrontal cortex, concluded that high-frequency rTMS showed greater improvement of PTSD symptoms compared to low-frequency rTMS (29.3 % and 10.4% respectively). Furthermore, Rosenberg et al.⁴⁹ compared the effect of low-frequency and high-frequency rTMS (1 Hz and 5 Hz, respectively) and found low-frequency rTMS on the left dorsolateral prefrontal cortex to be efficient in reducing depressive symptoms, but not PTSD symptoms.

Although studies have demonstrated effects on cortical activation for both high-frequency and low-frequency stimulation, and treatment of both the right and left dorsolateral prefrontal cortices have been shown to reduce

symptoms of PTSD, it is not yet understood how stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex affects this neural circuitry. Regarding the rTMS mechanism of action in PTSD, it is known that: a) stimulating the right dorsolateral prefrontal cortex with a high frequency activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, inhibiting excessive autonomic response and suppressing activity of the amygdala⁹; b) stimulating the right dorsolateral prefrontal cortex with a low frequency inhibits the right hemisphere, reducing hyperactivity of the right prefrontal cortex in patients with PTSD. Thus, both low-frequency and high-frequency rTMS, when applied to the right side, are potentially well suited to reduce the symptoms of PTSD.

Limitations of PTSD and PTSD-depression studies

Regarding the limitations of PTSD studies, Karsen et al.⁴⁷ suggest that, although there are studies in which both frequencies can contribute to a decrease in the symptoms of PTSD, one frequency may be better than the other, and further research is therefore needed in this area. Furthermore, the small number of subjects in these analyses limits any generalization of the findings, which increases the need for further studies with larger samples and improved stimulation parameters⁵⁰; moreover, the mechanism of action of rTMS in anxiety disorders needs to be further clarified, by combining TMS with neuroimaging⁵¹.

In addition to treatment with rTMS, PTSD is also treated through exposure to objects and events that induce anxiety and memories of aversive episodes⁵², but in a controlled environment so that patients know that they are not in danger. Finally, the frequent coexistence of anxiety and mood disorders justifies the concomitant study, for example, of panic disorder (PD) and major depressive disorders with rTMS. Many researchers have been interested in both psychiatric disorders, since they lead to a decrease in functionality, resulting in increased morbidity and suicide rates⁵³.

NEUROMODULATION AND PANIC DISORDER

Although less numerous, studies have also been published on the effects of transcranial stimulation in patients with PD. For example, low-frequency rTMS (1Hz) on the right dorsolateral prefrontal cortex seems to lessen the symptoms of panic in these patients³². There seems to be an activation asymmetry, so that, in PD patients, the right hemisphere appears to be more active than the left in the dorsolateral prefrontal cortex area⁵⁴.

Right-sided low-frequency rTMS and PD

To test the clinical effects of low-frequency rTMS (1 Hz) on the right dorsolateral prefrontal cortex of patients with PD and depression who are resistant or intolerant to medication, Zwanzger et al.⁵⁵ observed that

after two weeks of rTMS treatment there was significant improvement in symptoms of anxiety and depression, corroborating the findings of Mantovani et al.⁵⁶ Later, Mantovani et al.³² demonstrated that, after four weeks of low-frequency rTMS stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex, patients who received real treatment fared better than those who received only sham stimulation. It can therefore be concluded that low-frequency rTMS on the right dorsolateral prefrontal cortex improves symptoms of major depression and anxiety disorders⁵⁵. Low-frequency rTMS (1Hz) on the right dorsolateral prefrontal cortex decreased symptoms of panic according to Li et al.⁵⁷, although the difference was not significant between patients who received rTMS and sham rTMS, measured by the Panic Disorder Severity Scale.

Left-sided high-frequency rTMS stimulation and PD

In contrast, Pallanti and Bernardi⁵⁰ concluded that high-frequency rTMS on the right dorsolateral prefrontal cortex reduced symptoms in anxiety disorders and had positive results in patients with PTSD and PD, while the case study by Sakkas et al.⁵⁸ in which high-frequency rTMS (10-20Hz) was administered to the left dorsolateral prefrontal cortex in a patients with PD who was resistant to pharmacological treatment, also showed an improvement in symptoms. These findings are in keeping with other studies that compared high-frequency rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex to the effects of antidepressants. Additionally, Dresler et al.⁵⁹ demonstrated improvements in symptoms of patients diagnosed with PD as a result of three weeks of high-frequency rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex, confirming the study by Guaiana et al.⁶⁰, which found an improvement in the symptoms of anxiety on the Panic Disorder Severity Scale.

A limitation of the rTMS method in anxiety disorders is that its impact is on the cortical surface layers, and it is not possible to directly stimulate more distant cortical and sub-cortical areas that are relevant to the pathogenesis of anxiety disorders. Thus, further studies are recommended to determine the role of tDCS in the treatment of anxiety disorders, since it is a less focal stimulation and may influence deeper neuronal circuits.

In conclusion, both TMS and tDCS appear to be safe and useful neuromodulatory techniques with potential application in the treatment of anxiety disorders, as well as a number of other neuropsychiatric disorders. However, as is well illustrated by this review of anxiety disorders, larger clinical trials are needed if consensus is to be reached regarding indications, optimal treatment protocols and clinical relevance of these non-pharmacological interventions. Moreover, caution should be exercised to avoid abusive use of these powerful neuromodulatory techniques, due to the uncertainties about their exact mechanism of action and possible long-term side effects.

References

1. Barker AT, Jalinos R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7. doi:10.1016/S0140-6736(85)92413-4
2. Brasil-Neto JP, McShane LM, Fuhr P, Hallett M, Cohen LG. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1992;85(1):9-16. doi:10.1016/0168-5597(92)90095-S
3. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406(6792):147-50. doi:10.1038/35018000
4. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1994;44(5):884-91. doi:10.1212/WNL.44.5.884
5. Fregni F, Otachi PTM, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;60(4):447-55. doi:10.1002/ana.20950
6. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*. 1996;348(9022):233-7. doi:10.1016/S0140-6736(96)01219-6
7. Grisaru N, Chudakov B, Yaroslavsky Y, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1998;155(11):1608-10. doi:10.1176/ajp.155.11.1608
8. Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry*. 1997;154(6):867-9. doi:10.1176/ajp.154.6.867
9. Cohen H, Kaplan Z, Kotler M, Kouperman I, Moisa R, Grisaru N. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2004;161(3):515-24. doi:10.1176/appi.ajp.161.3.515
10. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*. 2003;114:589-95. doi:10.1016/S1388-2457(02)00437-6
11. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527(3):633-9. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
12. Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulat*. 2009;2(4):201-7. doi:10.1016/j.brs.2009.03.005
13. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimulat*. 2008;1(3):206-23. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004
14. Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, Kerkhoff G. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology: a review of current data and future implications. *Neuropsychologia*. 2010;48(10):2789-810. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002
15. Hummel F, Celnik P, Giraux P, Floel A, Wu WH, Gerloff C et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*. 2005;128(3):490-9. doi:10.1093/brain/awh369
16. Volpato C, Piccione F, Cavinato M, Duzzi D, Schiff S, Foscolo L et al. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*. 2013;19(4):360-70. doi:10.1080/13554794.2012.667131
17. Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(11):2220-2. doi:10.1016/S1388-2457(03)00235-9
18. Palm U, Keeser D, Schiller C, Fintescu Z, Nitsche M, Reisinger E et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulat*. 2008;1(4):386-7. doi:10.1016/j.brs.2008.04.003
19. Heinrichs JH. The promises and perils of non-invasive brain stimulation. *Int J Law Psychiatry*. 2012;35(2):121-9. doi:10.1016/j.ijlp.2011.12.006
20. Vennewald N, Diemer J, Zwanzger P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for anxiety disorders: a possible therapeutic option? *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2013;81(10):550-60. doi:10.1055/s-0033-1335979
21. Horvath JC, Mathews J, Demitrack MA, Pascual-Leone A. The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. *J Vis Exp*. 2010;(45):2345. doi:10.3791/2345
22. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 8:17-25.
23. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905
24. Brasil-Neto JP, Boechat-Barros R, Mota-Silveira DA. [The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression at Brasília University Hospital: preliminary findings]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(1):83-6. Portuguese. doi:10.1590/S0004-282X2003000100015
25. 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(2):203-4. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x
26. 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(2):249-54. doi:10.1017/S1461145707007833
27. Vikas A, Avasthi A, Sharan P. Psychosocial impact of obsessive-compulsive disorder on patients and their caregivers: a comparative study with depressive disorder. *Int J Soc Psychiatry*. 2011;57(1):45-56. doi:10.1177/0020764009347333
28. Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 2009;374(9688):491-9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60240-3
29. Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(8):946-55. doi:10.1001/archpsyc.64.8.946
30. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C, Koran L, Leckman J, Marazziti D et al. International Treatment Refractory OCD Consortium: Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(2):181-91. doi:10.1017/S1461145702002900
31. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(2):217-27. doi:10.1017/S1461145709990435
32. Mantovani A, Aty M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord*. 2013;144(1-2):153-9. doi:10.1016/j.jad.2012.05.038

33. Gomes PVO, Brasil-Neto JP, Allam N, Souza ER. A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(4):437-43. doi:10.1176/appi.neuropsych.11100242
34. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2013;47(8):999-1006. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.03.022
35. Senço NM, Huang Y, D'Urso G, Parra LC, Bikson M, Mantovani A et al. Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Exp Rev Med Devices Early online*. 2015;12(4):381-91. doi:10.1586/17434440.2015.1037832
36. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2014.
37. Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatry Res*. 2006;40(1):1-21. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.07.005
38. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(12):1048-60. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950240066012
39. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(11):860-8. doi:10.4088/JCP.v62n1105
40. Wang HN, Peng Y, Tan QR, Chen YC, Zhang RG, Qiao YT et al. Quetiapine ameliorates anxiety-like behavior and cognitive impairments in stressed rats: implications for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Physiol Res*. 2010;59(2):263-71. doi:10.1037/e717702011-016
41. McCann UD, Kimbrell TA, Morgan CM, Anderson T, Geraci M, Benson BE et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(3):276-79. doi:10.1001/archpsyc.55.3.276
42. García-Toro M, Salva Coll J, Crespi Font M, Andrés Tauler J, Aguirre Orue I, Bosch Calero C. [Panic disorder and transcranial magnetic stimulation]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;30(4):221-4. Spanish.
43. Osuch EA, Benson BE, Luckenbaugh DA, Geraci M, Post RM, McCann U. Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study. *J Anxiety Disord*. 2009;23(1):54-9. doi:10.1016/j.janxdis.2008.03.015
44. Rauch SL, van der Kolk BA, Fislser RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(5):380-7. doi:10.1001/archpsyc.1996.01830050014003
45. Zwanzger P, Fallgatter AJ, Zavorotnyy M, Padberg F. Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation: an alternative treatment option in anxiety disorders? *J Neural Transm (Vienna)*. 2009;116(6):767-75. doi:10.1007/s00702-008-0162-0
46. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(4):543-51. doi:10.1038/npp.2012.237
47. Karsen EF, Watts BV, Holtzheimer PE. Review of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Brain Stimul*. 2014;4(2):151-7. doi:10.1016/j.brs.2013.10.006
48. Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanhã C et al. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(8):992-9. doi:10.4088/JCP.08m04638blu
49. Rosenberg PB, Mehndiratta RB, Mehndiratta YP, Wamer A, Rosse RB, Balish M. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(3):270-6. doi:10.1176/jnp.14.3.270
50. Pallanti S, Bernardi S. Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: a critical review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(4):163-73. doi:10.1097/YIC.0b013e32832c2639
51. Paes F, Machado S, Arias-Carrion O, Velasques B, Teixeira S, Budde H et al. The value of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of anxiety disorders: an integrative review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(5):610-20. doi:10.2174/187152711796234943
52. Echeburúa E, de Corral P, Zubizarreta I, Sarasua B. Psychological treatment of chronic posttraumatic stress disorder in victims of sexual aggression. *Behav Modif*. 1997;21(4):433-56. doi:10.1177/01454455970214003
53. Katz C, Yaseen ZS, Mojtabei R, Cohen LJ, Galynker II. Panic as an independent risk factor for suicide attempt in depressive illness: findings from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *J Clin Psychiatry*. 2011;72(12):1628-35. doi:10.4088/JCP10m06186blu
54. Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Witter MP, Merkelbach J, Cath DC et al. Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8):922-33. doi:10.1001/archpsyc.62.8.922
55. Zwanzger P, Minov C, Ella R, Schüle C, Baghai T, Möller HJ et al. Transcranial magnetic stimulation for panic. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):315-6. doi:10.1176/appi.ajp.159.2.315-a
56. Mantovani A, S.H. L, Pieraccini F, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of panic disorder (PD) with comorbid major depression. *J Affect Disord*. 2007;102(1-3):277-80. doi:10.1016/j.jad.2006.11.027
57. Li H, Wang J, Li C, Xiao Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):c009083. doi:10.1002/14651858.CD009083.pub2
58. Sakkas P, Psarros C, Papadimitriou GN, Theleritis CG, Soldatos CR. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in a patient suffering from comorbid depression and panic disorder following a myocardial infarction. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(5):960-2. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.01.023
59. Dresler T, Ehliis AC, Plichta MM, Richter MM, Jabs B, Lesch KP et al. Panic disorder and a possible treatment approach by means of high-frequency rTMS: a case report. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(4-3):991-7. doi:10.1080/15622970902898147
60. Guaiana G, Mortimer AM, Robertson C. Efficacy of transcranial magnetic stimulation in panic disorder: a case report. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005;39(11-12):1047. doi:10.1080/j.1440-1614.2005.01724_3.x

9.2 CONTRIBUIÇÃO II

Estudo experimental com idosos: “**Comprometimento do esboço visuo-espacial através do uso da estimulação transcraniana por corrente direta**” (*Impairment of the visuo-spatial sketch pad by left prefrontal transcranial direct current stimulation*). Nossa colaboração consistiu em participar ativamente do delineamento experimental do projeto de pesquisa, bem como treinar a equipe na utilização da técnica de ETCC e na aplicação dos testes neuropsicológicos. Publicado na revista **Brain Stimulation**; 2016;1-2; (DOI10.16/j.brs.2016.12.010).

9.2.1 Objetivo

O objetivo geral do presente estudo foi analisar se a aplicação da ETCC sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (F3) interfere na memória de trabalho em idosos, avaliada com testes realizados simultaneamente à ETCC.

9.2.2 Considerações gerais sobre o estudo

O presente artigo foi escrito a partir dos resultados obtidos com a nossa participação em trabalho que resultou na Dissertação de Mestrado da aluna Aline Alencastro, cujo título “Estimulação transcraniana por corrente contínua: efeitos sobre a memória operacional de idosos”, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília – UnB, em dezembro de 2016 (ver <http://repositorio.unb.br/handle/10482/22852>).

A pesquisa consistiu em avaliar 19 participantes da pesquisa que foram divididos em dois grupos, sendo: Grupo 1 – 8 participantes idosos que foram submetidos a uma sessão de ETCC real por 20 min e na semana seguinte, em sua segunda sessão de ETCC, foram submetidos à mesma sequência de testes cognitivos, porém com estimulação fictícia (ETCC *sham*) e; Grupo 2 – 11 participantes idosos que foram submetidos à mesma sequência, porém iniciaram com estimulação fictícia e finalizaram com estimulação real.

A montagem para todos os participantes foi o ânodo posicionado sobre o córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (F3) e o cátodo sobre o ombro ipsilateral, sendo chamado este posicionamento de “monopolar”, onde o eletrodo ativo é colocado sobre o escalpo e o eletrodo de referência é colocado em qualquer região corporal extra cefálica, neste caso, no ombro ipsilateral (Nasseri, Nitsche, & Ekhtiari, 2015), sendo a intensidade da corrente de 1 mA e a duração da estimulação de 20 min. Neste experimento, cada participante foi seu próprio controle, uma vez que se pretendeu comparar os resultados obtidos com a estimulação real e fictícia. O experimento consistiu na avaliação cognitiva, mais especificamente, da memória de trabalho ou operacional, durante estimulação (real ou fictícia), onde todos os participantes foram submetidos aos seguintes instrumentos de avaliação neuropsicológica: (a) Teste Sequência de Números e Letras da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III) e; (b) Teste de Cubos de Corsi (TCC).

Os achados apresentados em nosso experimento, foram bastante interessantes e inovadores na área de cognição:

(a) Houve interferência na memória de trabalho durante a aplicação da ETCC nos participantes;

(b) A interferência afetou seletivamente a função do esboço visuoespacial testada pelo Teste Cubos de Corsi (TCC);

(c) A alça fonológica, testada pelo teste de sequência de números e letras mostrou-se resistente à perturbação produzida pela estimulação anódica;

(d) Os idosos podem ser um subgrupo de indivíduos especialmente susceptíveis à disrupção de funções neurais corticais pela aplicação “online” da ETCC;

(e) Este foi o primeiro estudo na literatura a demonstrar disrupção de aspectos da memória de trabalho pela ETCC.

9.2.3 Discussão e conclusões

Estes resultados estão na mesma linha dos achados de Zwissler *et al.* (2014) que demonstraram que a ETCC anódica do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo (F3) pode induzir a formação de falsas memórias em testes de memória episódica. Esses efeitos da ETCC anódica sobre F3 sugerem que o aumento da excitabilidade neuronal pode estar associado à perda de detalhes do estímulo, durante a fase de codificação da memória. Vale ressaltar que o alvo e a polaridade da estimulação em seu estudo foram os mesmos utilizados no atual projeto. Entretanto, somente o nosso estudo foi capaz de detectar disrupção dos processos de memória, relacionados ao esboço visuo-espacial.

Os resultados encontrados no projeto experimental, principalmente no que diz respeito à piora do desempenho dos participantes no teste de memória visuo-espacial (Teste Cubos de Corsi), na ETCC real, diferem dos apresentados por Fregni *et al.* (2005) e Ohn *et al.* (2008), que relatam efeitos benéficos da ETCC, provavelmente porque eles estudaram participantes jovens e não idosos, podendo ser os idosos mais propensos a efeitos disruptivos da ETCC anódica.

Uma limitação do estudo foi a avaliação em uma única sessão de ETCC e durante a estimulação (*on-line*). Sugere-se, para outros estudos, um acompanhamento após a estimulação, uma vez que estudos anteriores demonstraram melhora do desempenho após a cessação da estimulação.



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: <http://www.journals.elsevier.com/brain-stimulation>

Impairment of the visuo-spatial sketch pad by left prefrontal transcranial direct current stimulation

Dear Editor,

One of the many possible applications of non-invasive brain stimulation is the production of “virtual lesions”, due to transient disruption of ongoing brain activity during stimulation. “Virtual lesions” are potentially useful for elucidating the physiology of different cortical areas and are already well documented for transcranial magnetic stimulation (TMS) [1]. There are still few studies showing that transcranial direct-current stimulation (tDCS) might also adversely affect ongoing physiological brain processes in an acute manner [2–4].

The effects of non-invasive brain stimulation upon memory have been studied by several investigators, but few studies have used online protocols, i.e. stimulation during performance of neuropsychological tests [5]. As an example, Andrews et al. [6] studied the simultaneous performance of an *n*-back task and anodal stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), but did not evaluate a possible interference of tDCS with the cognitive task, since their aim was solely to use the *n*-back task as an additional stimulus; instead, they reported an improvement in the forward digit span test after combined stimulation by tDCS and the *n*-back task. At least two studies, however, have shown beneficial effects of tDCS upon memory tasks performed simultaneously with tDCS in young adults: online anodal tDCS of the left DLPFC has been shown to improve performance in working memory (WM) tests by Fregni et al. [1] and by Ohn et al. [7].

As to the possibility of interference with normal memory processes, there have been few published reports. Bogdanov et al. [2] showed that anodal right DLPFC stimulation prevented stress-induced impairment of WM, whereas Sandrini et al. [8] have shown a disruptive effect of bilateral posterior parietal cortex tDCS upon WM in young adults. In a study of the effects of fronto-temporal tDCS upon episodic memory related to emotional visual stimuli in 20 young subjects, in which tDCS was applied simultaneously with picture presentation during the encoding phase, Penolazzi et al. [3], found that left anodal stimulation increased recall of negative stimuli, supposed to be mostly analyzed by the right hemisphere. The authors concluded that anodal left stimulation had a “defocusing” effect, i.e., it appeared to disrupt neural networks responsible for the usual encoding of emotional memories. Zwissler et al. [4] reported an increase in the number of false alarms to lure pictures in recognition memory testing when anodal left DLPFC was applied during the encoding of pictures. The authors suggested

that the increased excitability of the stimulated left DLPFC led to blurring of detail memory.

According to the model of WM proposed by Baddeley [9], temporary holding of information in WM depends on two temporary storage systems: the phonological loop (PL) and the visuo-spatial sketch pad (VSSP). PL is responsible for temporary storage of verbal material and VSSP stores visuo-spatial information over brief periods of time [9]. We have recently studied the effects of online anodal tDCS in 19 older adults (7 men, mean age 71.3 years) upon WM, using two neuropsychological tests that are dependent, respectively, upon PL and VSSP of WM [9], namely the letter-number sequencing (LNS) subtest in the WAIS-IV scale and the Corsi block tapping task (CB) - forward order. All subjects were free from neurological disease, did not use any medications with action upon the central nervous system and had no intracranial metallic implants or cardiac pacemakers. The experimental protocol was approved by the local Ethics Committee and subjects gave their written informed consent for the study. They were randomly assigned to either of 2 groups: A or B. Group A underwent an initial session of real anodal tDCS upon F3 followed, one week later, by another sham tDCS session; group B underwent the same procedure, but sham tDCS was performed first. tDCS was delivered by a custom-built electric stimulator through a saline-soaked sponge electrode with an area of 30 cm² held in place over F3 by a velcro strap. The cathode was positioned over the ipsilateral shoulder, so as to avoid unintended cathodal stimulation of other cortical areas. In each real stimulation session, tDCS was applied at 1 mA for 20 minutes and was well tolerated by all subjects. During both sessions, subjects performed the LNS and the CB tasks. There were no statistically significant differences between LNS performed during sham or real tDCS; the performance in the CB task, however, was significantly worse during real tDCS, irrespective of experimental group ($p < 0.01$, Fig. 1).

This result is interesting not only because it demonstrates yet another instance of a tDCS-induced “virtual lesion”, but also because there was a clear dissociation of the effects on a task dependent upon PL (LNS) and one which is thought to be subserved by VSSP (CB). Hanley et al. [10] have described a clinical case with the same dissociation: patient ELD was operated on due to a sub-frontal sub-arachnoid haematoma secondary to bleeding of a right middle cerebral artery aneurisma. She complained of being unable to recognize faces of people she met after the surgery, including personal acquaintances and people who had become famous after

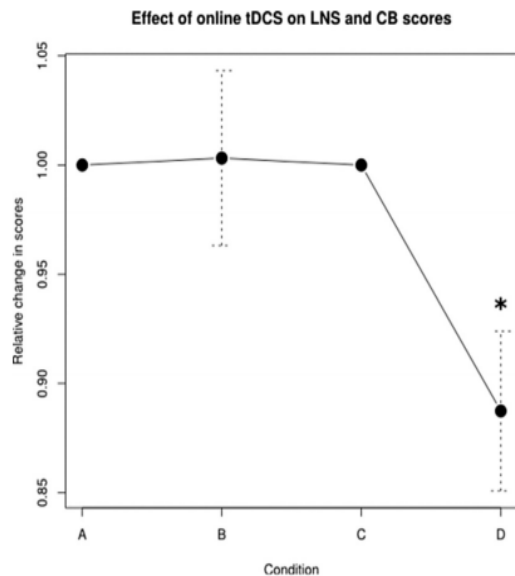


Fig. 1. Mean change in LNS and CB scores obtained with and without online anodal tDCS over the left DLPFC. Due to different scoring scales, values are normalized, so that scores in the sham conditions are recorded as 1.00. Experimental condition: A = LNS, sham tDCS; B = LNS, real tDCS; C = CB, sham tDCS; D = CB, real tDCS. * $p < 0.01$, Student's *t*-test. Error bars are standard errors of the mean.

her surgery, but had no difficulty remembering their names. In neuropsychological testing, she had impaired performance in the CB task, but normal results in tests dependent on PL. The selective impairment of short-term visuo-spatial memory required by the CB task in our subjects mimics ELD's results in the same tests. However, although from a localizationist point of view VSSP should reside in the right DLPFC, as was the case for patient ELD, a disruptive effect was obtained in our subjects by stimulation of the left DLPFC. A likely explanation is that visuo-spatial processing in WM tasks is dependent upon a network encompassing both frontal cortices, and therefore functional disruption in different areas of such network might result in decreased performance in the CB task. The lack of effect of anodal tDCS upon the LNS task might be the result of failure of tDCS stimulation to reach the concerned neural networks or of an increased resistance of such networks to tDCS-induced effects.

Our results are different from those reported by Fregni et al. [1] and Ohn et al. [7]. Those authors reported improvement in WM tasks. However, they studied only young subjects and used the three-back letter WM paradigm, which does not depend on VSSP. It may also be the case that older subjects are more prone to the disruptive effects of anodal tDCS.

In summary, to the best of our knowledge, this is the first report of disruption of performance in the CB task with online anodal tDCS

over the left DLPFC due to selective impairment of VSSP, mimicking aspects of patient ELD's case.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.010>.

References

- [1] Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, Berman F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* [Internet] 2005;166(1):23–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00221-005-2334-6>.
- [2] Bogdanov M, Schwabe L. Transcranial stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex prevents stress-induced working memory deficits. *J Neurosci* [Internet] 2016;36(4):1429–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26818528>.
- [3] Penolazzi B, Di Domenico A, Marzoli D, Mammarella N, Fairfield B, Franciotti R, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on episodic memory related to emotional visual stimuli. *PLoS One* [Internet] 2010;5(5):e10623. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0010623>.
- [4] Zwissler B, Sperber C, Aigeldinger S, Schindler S, Kissler J, Plewnia C. Shaping memory accuracy by left prefrontal transcranial direct current stimulation. *J Neurosci* [Internet] 2014;34(11):4022–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623779>.
- [5] Brasil-Neto JP. Learning, memory, and transcranial direct current stimulation. *Front Psychiatry* [Internet] 2012;3. Available from: <http://doi:10.3389/fpsy.2012.00080>.
- [6] Andrews SC, Hoy KE, Enticott PG, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: the effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul* [Internet] 2011;4(2):84–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511208>.
- [7] Ohn SH, Park C-I, Yoo W-K, Ko M-H, Choi KP, Kim G-M, et al. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory. *Neuroreport* [Internet] 2008 Jan;19(1):43–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282f2adfd>.
- [8] Sandrini M, Fertonani A, Cohen LG, Miniussi C. Double dissociation of working memory load effects induced by bilateral parietal modulation. *Neuropsychol* [Internet] 2012;50(3):396–402. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223077>.
- [9] Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* [Internet] 2003;4:829–39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523382>.
- [10] Hanley JR, Young AW, Pearson NA. Impairment of the visuo-spatial sketch pad. *Q J Exp Psychol A* [Internet] 1991;43(1):101–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2017570>.

A.S. Alencastro, E.M. Borigato, I.B. Rios, M.O. Santos, R.C.A. Melo, R.E. Torres, V.M.S. Moraes, S.L. Sá, A. Iannone, A. Garcia, C. Satler, M.C.H. Tavares, J.P. Brasil-Neto*
Laboratório de Neurociência e Comportamento, Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade de Brasília, Brazil

* Corresponding author.

3 December 2016
 Available online xxx

9.3 CONTRIBUIÇÃO III

Relato de caso: “Efeitos terapêuticos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre os sintomas neuropsicológicos de uma paciente idosa” (“*Therapeutic effect of transcranial direct current stimulation upon neuropsychological symptoms of an elderly patient: A Case Report*”). Apresentado no VII Simpósio Internacional de Neuromodulação na Universidade Mackenzie, em São Paulo, promovido pelo Instituto Scala, em agosto de 2015. Publicado em inglês nos Anais do VII Simpósio Internacional de Neuromodulação (*Annals of VII International Symposium on Neuromodulation*). Aceito para ser publicado pela revista *Dementia & Neuropsychologia* em setembro de 2017.

Este trabalho representou nosso primeiro trabalho em forma de pôster apresentado no VII Simpósio Internacional de Neuromodulação, na Universidade Mackenzie, em São Paulo, promovido pelo Instituto Scala, em agosto de 2015.

9.3.1 Objetivo

Nosso objetivo foi investigar os efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) sobre os desempenhos neuropsicológicos, funcionais e sintomas neuropsiquiátricos em uma paciente idosa de 78 anos e 07 meses, com 12 anos de escolaridade, graduada em Economia, que retornou à Clínica NA Neurociências, Brasília-DF, Brasil, 7 meses após consulta inicial na qual foi diagnosticada com declínio neurocognitivo leve, depressão e dor crônica. A paciente estava acompanhada de sua filha que relatou que os sintomas de sua mãe tinham se agravado durante esse período de 7 meses.

9.3.2 Considerações gerais sobre o trabalho

O desenho, a montagem de ETCC e as avaliações neuropsicológicas antes e após a intervenção ETCC foram importantes para os resultados encontrados, principalmente, no que diz respeito à memória de trabalho ou operacional, haja vista que diversos autores têm utilizado a ETCC anódica no CPFDL esquerdo (F3) na melhora da memória operacional, além de funções executivas, controle inibitório e flexibilidade mental. A seguinte montagem: ânodo posicionado no CPFDL esquerdo (F3) e cátodo sobre a área supra orbital direita (Fp2), tem sido utilizada para demonstrar o efeito da ETCC anódica em F3 sobre a cognição (Andrews et al., 2011a; Cerruti & Schlaug, 2010; Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005b; Javadi & Walsh, 2012a; Maeoka et al., 2012). A outra montagem introduzida para a paciente, demonstra efeito analgésico da dor (Antal & Paulus, 2010; Antal et al., 2011; Boggio, Zaghi, Lopes, & Fregni, 2008b; Boggio et al., 2009).

Resultados mais expressivos têm sido encontrados na melhora da memória operacional ou de trabalho de idosos saudáveis (Andrews et al., 2011b; Cerruti & Schlaug, 2010; Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005d; Javadi & Walsh, 2012b; Maeoka et al., 2012). Adicionalmente, estudos com ETCC anódica em F3 têm observado melhora dos sintomas neuropsiquiátricos como depressão e ansiedade.

9.3.3 Discussão e conclusões

A partir dos nossos resultados, podemos sugerir com base nos relatos da literatura que a ETCC anódica sobre o CPFDL esquerdo (F3) tem sido uma ferramenta útil na melhora cognitiva, sobretudo das funções executivas e da atenção e dos sintomas neuropsiquiátricos, como a depressão, em idosos com declínio neurocognitivo leve. Os resultados corroboram os achados de melhora da cognição geral em estudos com voluntários sadios, com montagem de ETCC anódica em F3 para melhora da memória operacional (Boggio et al., 2006; Flöel & Floel,

2014; Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005d; Hsu et al., 2015; Park, Seo, Kim, & Ko, 2014; Sandrini et al., 2012; Bastian Zwissler et al., 2014), funções executivas e controle inibitório (Hsu et al., 2011; Manenti et al., 2014; Moser et al., 2002; Plewnia et al., 2013; Smith & Clithero, 2009; Strobach et al., 2016, 2014; Strobach, Soutschek, Antonenko, Flöel, & Schubert, 2015). A melhora das funções executivas provavelmente ocorreu devido ao protocolo de estimulação anódica em F3, corroborando pesquisas de diversos autores que sugerem que a ETCC aplicada a essa área cortical melhora as funções executivas (Andrews et al., 2011b; Boggio et al., 2006, 2007; Bueno, Brunoni, Boggio, Bensenor, & Fregni, 2011; Fregni, Boggio, Nitsche, et al., 2005d; Javadi & Walsh, 2012b; Ohn et al., 2008; Plewnia et al., 2013).

Uma sugestão para estudos futuros seria o pré-tratamento de pacientes com depressão pela ETCC, aumentando assim o potencial benéfico do treino cognitivo (TC). Adicionalmente, outra possibilidade seria o TC simultaneamente com a ETCC (estimulação “*on line*”).

Therapeutic effect of transcranial direct current stimulation on neuropsychological symptoms of an elderly patient

A case report

Aline Iannone¹, Joaquim Brasil-Neto², Antonio Pedro Mello Cruz¹, Corina Satler³, Nasser Allam²

ABSTRACT. Although growing evidence points to the potential therapeutic effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), there is still no consensus on the most appropriate protocol to be used in specific neurological and neuropsychological symptoms. This case report evaluated the neuromodulatory therapeutic effects of two 15-day courses of tDCS on an elderly female patient, aged 78 years with mild neurocognitive disorder, chronic pain and depression-related symptoms. Results indicated an overall significant improvement of cognitive and executive functions, as well as reduction in both depression and chronic pain symptoms. These results highlight the potential of tDCS as a safe and useful neuromodulatory clinical tool in the rehabilitation of elderly patients.

Key words: neuromodulation, tDCS, elderly patients, mild neurocognitive disorder, depression, chronic pain.

EFEITO TERAPÊUTICO DA ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA DE CORRENTE DIRETA APÓS SINTOMAS NEUROPSICOLÓGICOS DE UM PACIENTE IDOSO: RELATO DE CASO

RESUMO. Embora evidências crescentes apontem para os potenciais efeitos terapêuticos da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), ainda não há consenso sobre o protocolo mais adequado a ser usado em sintomas neurológicos e neuropsicológicos específicos. Este relato de caso avaliou os efeitos terapêuticos neuromoduladores de dois protocolos de 15 dias de ETCC em paciente idosa, com idade de 78 anos com comprometimento cognitivo leve, dor crônica e sintomas relacionados à depressão. Os resultados indicaram uma melhoria global significativa das funções cognitivas e executivas, bem como a redução tanto na depressão quanto nos sintomas da dor crônica. Isso destaca o potencial do ETCC como uma ferramenta clínica neuromoduladora segura e útil na reabilitação de pacientes idosos.

Palavras-chave: neuromodulação, ETCC, Pacientes idosos, comprometimento cognitivo leve, depressão, dor crônica.

INTRODUCTION

Extensive evidence points to the potential effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in ameliorating behavioral and cognitive symptoms in several neuropsychological and neuropsychiatric disorders including dementia,^{1,2} mild neurocognitive disorder,³ depression,^{4,5} chronic pain,^{6,7} as well as for improving cognitive function in healthy individuals.⁸⁻²⁰

tDCS has become increasingly more accessible as a non-invasive therapeutic alternative in individual clinical settings. However, there

is still no consensus about the most appropriate tDCS protocol to be used or on its comparative efficacy in special situations such as in elderly patients.²¹ The present case report explored the effects of two 15-day courses of tDCS on an elderly female patient with symptoms suggestive of mild neurocognitive disorder,²² depression and neuropathic pain.

CASE REPORT

A 78-year-old female patient, with 12 years of education, graduated in Economics, returned to the NA Neuroscience Clinic, Brasília-DF,

This study was conducted at the Institute of Psychology, University of Brasília – Brasília, DF, Brazil.

¹Institute of Psychology, University of Brasília – Brasília, DF, Brazil. ²Dof Physiological Science, Institute of Biology, University of Brasília – Brasília, DF, Brazil. ³Faculty of Ceilândia, University of Brasília – Brasília, DF, Brazil.

Aline Iannone. Institute of Psychology / University of Brasília – 70910-900 Brasília DF –Brazil. E-mail: draalineannone@gmail.com

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Received July 28, 2017. Accepted in final form August 15, 2017.

Brazil, 7 months after an initial consultation in which she had been diagnosed as having mild neurocognitive disorder, depression, and chronic pain. The patient was accompanied by her adult daughter, who reported that her mother's symptoms had worsened over the past 7 months.

The patient was diagnosed with mild neurocognitive disorder, depression and neuropathic pain (fibromyalgia). Selective serotonin reuptake inhibitors were prescribed with no clear benefit. Diagnosis was based in anamnesis and scores derived from neuropsychological evaluations by a board-certified neuropsychologist using the following instruments and scales: [1] *overall cognition* was assessed by the Mini-Mental State Exam (MMSE); [2] *comprehension and reasoning* were evaluated by the Comprehension, Similarities and Vocabulary Tests (Wechsler Adult Intelligence Scale – WAIS-III); [3] *executive and attention* functions were assessed by the Digit Span (forward and backward), Arithmetic (WAIS-III), and Victoria Stroop Color-Word Test; [4] *episodic memory and short-term memory* were evaluated by the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT); [5] *verbal and visuoconstructive* abilities were assessed by the Rey-Osterrieth Complex Figure immediate recall Test (ROCFT); [6] *perceptual organization* was evaluated by the Block Design and Matrix Reasoning (WAIS-III); [7] *processing speed* was evaluated by the Digit Symbol (WAIS-III); [8] *verbal, phonemic and semantic fluency* were assessed by the Animal Categories, Fruit Categories and Letters FAS Tests; [9] *functionality* was scored by Pfeiffer's Functional Assessment Questionnaire (FAQ); and [10] *depression* was scored by the Beck Depression Inventory (BDI). Additionally, [11] *chronic neuropathic pain* was scored using a Visual Analog Scale (VAS), and a self-report scale pain assessment.

Given the lack of effect of other treatment modalities including selective serotonin reuptake inhibitors (Lexapro® 20 mg), and anti-inflammatory and/or analgesic agents (Feldene® 20 mg) in this case, together with the reported benefits of tDCS on executive function by several authors, compassionate use of tDCS was prescribed. A commercially available transcranial direct current stimulator (TransCranial®, Hong Kong, China) was used to deliver 2.0 mA for 30-min per session through saline-soaked sponge electrodes (surface 35 cm²). Electrode placement on the scalp was determined using the International 10-20 EEG system. The anode was positioned over the left prefrontal dorsolateral cortex (F3), and the cathode was positioned over the contralateral scalp (Fp2). Location and polarity of the electrodes, number of sessions, and current intensity

were chosen on the basis of previously reported results demonstrating that anodal tDCS over the left prefrontal dorsolateral cortex (F3) for 30 min is capable of improving executive function.⁹ Because of the reported sciatic pain, a modified protocol was introduced after the third session: the active electrode (anode) was positioned over the primary motor cortex (M1) for 15 min and for the remaining 15 min the active electrode (anode) was positioned over the prefrontal dorsolateral cortex (F3). For both active electrodes, the return electrode (cathode) was placed over a contralateral scalp area (Fp2), and stimulation intensity was 2 mA. Many studies have shown that anodal tDCS over M1 or the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (2mA for 20 min on 5 consecutive days) has an analgesic effect after 3 weeks of treatment in patients with fibromyalgia.²³

The patient underwent two courses of 15 daily tDCS sessions, with an interval of 7 months between the first (August 2014) and the second (March 2015) courses. During the first course, the patient was additionally submitted to cognitive training (CT), once a day, for 60 minutes, which was carried out on the same days, but not simultaneously with CT.

RESULTS

tDCS sessions were very well tolerated by this elderly patient where this may have played a role in the significant improvement on neuropsychological tests. After the first ten sessions of the first tDCS course, she also subjectively reported feelings of well-being and a decrease in chronic pain.

Table 1 illustrates comparisons between the patient's scores for each item immediately before the first tDCS course and after the second course.

Besides the therapeutic effects of tDCS, ameliorating one or more symptoms related to mild neurocognitive disorder, depression and chronic pain, our protocol also improved several functions, including executive and attention functions (Digit Span), verbal fluency (Letters – FAS), comprehension and reasoning (Similarities – WAIS), episodic recall (RAVLT), nonverbal recall (ROCFT) which were already relatively well preserved in this elderly patient before the first tDCS clinical trial.

In line with our results, tDCS over the DLPFC has been proposed as a promising tool for restoring cognitive function in the context of memory decline related to both mild and severe neurocognitive disorder.³ Early interventions using this novel tool in the preclinical phase of Alzheimer's disease (AD) might be potentially disease-modifying, promoting neuroplasticity, and may result in neurocognitive enhancement in mild neuro-

Table 1. tDCS effects on different neuropsychological and neuropsychiatric parameters in the elderly patient before and after two tDCS clinical courses (August 2014 and March 2015). Each clinical course consisted of a 15-day tDCS protocol.

Instruments and measures		Before tDCS	After tDCS
Global cognition score	Mini-Mental State Exam (MMSE), n/26	26	29
Executive and attention functions	Digit Span Forward (WAIS), n/16	11	11
	Digit Span Backward (WAIS), n/14	07	08
	Digit Span (Forward - Backward), n/4	04	03
	Digit Span (Forward + Backward), n/30	17	18
	Arithmetic (WAIS), n/22	10	09
	Victoria Stroop Color-Word Test, (completion time)	65	50
Verbal fluency	Categories - Animals, n/15	13	20
	Categories - Fruits, n/15	08	10
	Letters - FAS, n/30	30	55
Comprehension and reasoning	Comprehension (WAIS), n/33	11	10
	Similarities (WAIS), n/38	12	15
	Vocabulary (WAIS), n/66	08	11
Episodic recall	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)		
	Trial 1, n/15	06	06
	Trial 4 n/15	07	10
	Trial 5, n/15	08	09
	Trial B1, n/15 - Delayed Recall	06	02
	Trial A6, n/15	02	07
	Trial A7, n/15	03	04
LOT, n/75 (A1-A5)	34	44	
	Recognition	22	30
Nonverbal recall	Rey-Osterrieth Complex Figure immediate Recall Test (ROCFT)	32	34
Perceptual organization	Block design (WAIS), n/68	12	13
	Matrix reasoning (WAIS), n/26	15	13
Processing speed	Digit Symbol (WAIS), n/133	14	15
Visuoconstructive abilities	Rey-Osterrieth Complex Figure immediate Recall Test (ROCFT)	27	34
	Rey-Osterrieth Complex Figure delayed Recall	02	03
Neuropsychiatric symptoms and psychopathology	Beck Depression Inventory (BDI), n/11	11	9
	Pfeiffer's Functional Assessment Questionnaire (FAQ), n/8	5	3
	Visual Analog Scale – Pain Intensity (VAS)	10	0

cognitive disorder. tDCS has shown improvements in episodic memory,¹⁴ suggesting that anodal left DLPFC tDCS might strengthen existing episodic memories and reduce memory loss in older adults with MCI.³

The potential for tDCS to increase learning and cognition may well lead to the development of enhanced therapeutic interventions. For example, previously reported studies have also shown therapeutic effects of tDCS in executive functions with anodal tDCS over the left DLPFC,^{9,11,14,17} and possibly reflects neuromodulatory effects on the left cerebral hemisphere.

The antidepressant-like effects observed were probably due to tDCS treatment since cognitive training (CT) is not intended to treat depression, although it may have some effect on some aspects, for example on ruminant thoughts. A number of studies have linked depression with reduced activity in the left DLPFC, which may account for the negative emotional bias, that is, the tendency of depressed individuals to show enhanced attention to and preferential memory for negative information. Although there are suggestions of an important synergy of these two therapeutic modalities,^{24,25} this

seems unlikely in our study considering that CT was combined with tDCS only during the first tDCS course.

tDCS has also been used to alleviate chronic pain.^{6,7} Our second protocol included M1 stimulation and was chosen in view of the patient's complaint of sciatic nerve pain. Many studies have shown that M1 anodal tDCS has an analgesic effect. Our results demonstrated that the patient experienced improved quality of life not only because of improved cognition but also as a result of decreased pain perception after tDCS treatment. A similar profile of tDCS in alleviating pain has been previously reported.²⁶

In conclusion, this report illustrates potential benefits of anodal tDCS sessions over the left DLPFC in a 78-year-old patient with mild neurocognitive disorder and complaints of depression and chronic pain. Further controlled studies involving a larger number of patients are required to ascertain the potential benefits of this non-invasive technique in mild neurocognitive disorder cases.

Author contribution. All authors have contributed significantly to the study and are in agreement with the content of the manuscript.

REFERENCES

- Elder, Taylor J. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimers Res Ther.* 2014; 6:74.
- Prehn K, Flöel A. Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:355.
- Meinzer, Lindenbergh R, Phan MT, Ulm L, Volk C, Flöel A. Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2015;11(9):1032-40.
- Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;57:46-62.
- De Raedt R, Vanderhasselt MA, Baeken C. Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies. *Clin Psychol Rev.* 2015;41:61-69.
- 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(3): 339-352.
- Antal, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(5):890-903.
- Brasil-Neto. Learning, memory, and transcranial direct current stimulation. *Front Psychiatry.* 2012;3:80.
- Fregni, Boggio PS, Nitsche M, Bormpohl F, Antal A, Feredoes E, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res.* 2005;166(1):23-30
- Strobach T, Antonenko D, Schindler T, Flöel A, Schubert T. Modulation of executive control in the task switching paradigm with transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Psychophysiol.* 2016;30(2):55-65.
- Hsu W-Y, Zanto TP, Anguera JA, Lin Y-Y, Gazzaley A. Delayed enhancement of multitasking performance: Effects of anodal transcranial direct current stimulation on the prefrontal cortex. *Cortex.* 2015;69:175-85.
- Loftus AM, Yalcin O, Baughman FD, Vanman EJ, Hagger MS. The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. *Brain Behav.* 2015;5(5):e00332.
- Coffman B, Clark VP, Parasuraman R. Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *Neuroimage.* 2014;85:895-908.
- Zwissler, Sperber C, Aigeldinger S, Schindler S, Kissler J, Plewnia C. Shaping memory accuracy by left prefrontal transcranial direct current stimulation. *J Neurosci.* 2014;34(11):4022-6.
- Strobach T, Soutschek A, Antonenko D, Flöel A, Schubert T. Modulation of executive control in dual tasks with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia.* 2015;68:8-20.
- Leite J, Carvalho S, Fregni F, Boggio PS, Gonçalves OF. The effects of cross-hemispheric dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on task switching. *Brain Stimul.* 2013;6(4): 660-7.
- Metuki N, Sela T, Lavidor M. Enhancing cognitive control components of insight problems solving by anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul.* 2012;5(2):110-5.
- Mulquiney PG, Hoy KE, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Improving working memory: Exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(12):2384-9.
- Gladwin TE, den Uyl TE, Wiers RW. Anodal tDCS of dorsolateral prefrontal cortex during an Implicit Association Test. *Neurosci Lett.* 2012; 517(2):82-6.
- Javadi, Walsh V. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimul.* 2012;5(3):231-41.
- Fujiyama H, Hyde J, Hinder MR, Kim SJ, McCormack GH, Vickers JC, et al. Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:115.
- American Psychiatric Association. DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-V. 2013:948.
- Fregni, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3988-98.
- Martin DM, Liu R, Alonzo A, Green M, Loo CK. Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Exp Brain Res.* 2014;232(10):3345-51.
- Martin DM, Liu R, Alonzo A, Green M, Player MJ, Sachdev P, et al. Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(9):1927-36.
- Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol.* 2008;15(10):1124-30.

9.4 CONTRIBUIÇÃO IV

Relato de Caso: “**Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) e Depressão Associada à Estimulação Cerebral Profunda – DBS**” (“*Transcranial direct current stimulation and Depression Associated with Deep Brain Stimulation*”).

Resumo aceito para ser apresentado no **IX Simpósio Internacional em Neuromodulação na Universidade Mackenzie**, em São Paulo, promovido pelo Instituto Scala, entre os dias **18 e 20 de setembro de 2017**. Será publicado nos Anais do IX Simpósio Internacional de Neuromodulação (*Annals of IX International Symposium on Neuromodulation*).

9.4.1 Objetivo

O objetivo do estudo foi investigar os efeitos neuromodulatórios e terapêuticos da ETCC, em uma paciente do sexo feminino de 45 anos, com diagnóstico de distonia generalizada, dor crônica e sintomas de depressão, já em uso de estimulação cerebral profunda (DBS).

9.4.2 Considerações gerais sobre o estudo

O presente relato de caso foi realizado em parceria com a Clínica NA Neurociências, como parte integrante das contribuições que deverão ser entregues para obtenção do título de Doutora em Ciências do Comportamento e Neurociências do Departamento de Processos Psicológicos Básicos – PPB do Instituto de Psicologia – IP, da Universidade de Brasília – UnB.

O trabalho consistiu, inicialmente, na avaliação da paciente com distonia generalizada diagnosticada em 2005, após quadro depressivo seguido de dores no ombro esquerdo e pescoço. Em 2006 a paciente compareceu à Clínica NA Neurociências e iniciou tratamento com toxina botulínica, apresentando melhora. Foi submetida à cirurgia para implante de estimulação cerebral profunda (DBS) para tratamento de distonia generalizada; entretanto, após implante de DBS, embora houvesse melhora parcial da distonia, a paciente passou a apresentar depressão. Em 2015 retornou à Clínica e foi proposto tratamento de neuromodulação que consistiu no seguinte protocolo: 15 sessões de ETCC cerebelar bilateral, com ânodo inicialmente sobre o hemisfério cerebelar esquerdo (abaixo de O1) e cátodo sobre a área pré-motora direita (FC4). A intensidade da estimulação foi de 2 mA, durante 15 minutos e, em seguida, o ânodo passava ao hemisfério cerebelar direito (abaixo de O2) e o cátodo à área pré-motora esquerda (FC3), estimulando-se também a 2 mA por mais 15 minutos, totalizando 30 minutos por sessão. A localização e polaridade dos eletrodos, número de sessões e intensidade da corrente foram propostas com base em achados recentes demonstrando que a ETCC anódica cerebelar por 30 minutos é capaz de modular o funcionamento motor em pacientes com distúrbios do movimento (DM), como na Doença de Parkinson (Ferrucci et al., 2015; Ferrucci, Cortese & Priori, 2015) e na distonia (Bradnam et al., 2015). Esses estudos sugerem que a ETCC cerebelar pode estar envolvida na polarização da membrana nas células de Purkinje e em outros neurônios, fibras e células da glia e, a ETCC anódica cerebelar com intensidade entre 0,1 a 1 mA pode aumentar a atividade neuronal, enquanto a ETCC catódica cerebelar pode diminuir (Brookhart & Blaachly, 1952). Devido ao fato de, nos pacientes com DM haver uma disfunção motora que envolve estruturas subcorticais, estando as áreas pré-motoras e motora suplementar diretamente envolvidas na fisiopatologia dessas doenças, o cátodo foi posicionado sobre a área pré-motora direita (FC4) com intensidade de 2 mA e depois sobre a área pré-motora esquerda (FC3), estimulando-se também a 2 mA por mais 15 minutos,

totalizando 30 minutos por sessão. Alguns estudos têm demonstrado que a EMTr de baixa frequência sobre as áreas pré-motoras (frequência de 1Hz, durante 20 minutos, por 5 dias consecutivos) tem sido capaz de modular essa disfunção em pacientes com distonia segmentar primária, melhorando em 50% os sintomas da distonia (Allam et al., 2007). Adicionalmente, estudo recente com ETCC catódica no tratamento da distonia, Young et al., (2013) demonstraram que a ETCC catódica sobre o córtex motor esquerdo e direito, com intensidade de 1 mA, durante 9 minutos em 2 sessões, com intervalo de 20 minutos entre elas, produziu melhora dos sintomas de distonia primária e secundária em 14 crianças, corroborando achados de Monte-Silva et al., (2010) que sugerem que a ETCC catódica pode ser uma ferramenta útil no tratamento da distonia em crianças.

Após a 10ª sessão, a paciente relatou melhora da distonia, da dor (escore 10 para 0, na Escala Visual Analógica (VAS), da funcionalidade e dos sintomas de depressão.

Em 2017 a paciente retornou à Clínica com queixas de dor crônica e piora do quadro distônico em função de piora do quadro depressivo. A paciente foi encaminhada à avaliação neuropsicológica, antes e após 15 sessões de ETCC. Antes do tratamento de ETCC, a paciente apresentou escores sugestivos de rebaixamento da cognição, sobretudo das funções executivas e atenção; da memória episódica e, rebaixamento leve da funcionalidade. Adicionalmente a paciente apresentou parâmetros sugestivos de depressão leve, sintomas de ansiedade e dor máxima na avaliação de dor. A ETCC foi bem tolerada pela paciente e pode ter contribuído para a melhora dos sintomas que foram atenuados, indicando, portanto, os efeitos terapêuticos do protocolo utilizado. A paciente relatou alívio da dor (desaparecimento da dor -VAS,n/10, escore=0) e dos sintomas de depressão (BDI,n/11,escore=4) e ansiedade (BAI,n/11, escore=1).

Nossos achados indicam uma potencial aplicação da ETCC como ferramenta neuromodulatória segura e eficaz no tratamento do efeito colateral da DBS (depressão), em paciente com DM, especificamente na distonia generalizada que corroboram estudos recentes

que sugerem uma correlação entre implante da DBS e comprometimento do humor e cognição em pacientes com distúrbios do movimento (DM). Esses estudos sugerem que, após implante de DBS os pacientes apresentam comprometimento da cognição e do humor (Krack et al., 2003; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Schupbach et al., 2005).

9.4.3 Discussão e Conclusão

Embora os protocolos utilizados visem promover melhora adicional do DM, nossos resultados indicaram principalmente uma melhora significativa do humor. Foram observadas melhoras menos expressivas da distonia generalizada e das funções cognitivas (funções executivas e atenção). Estes achados indicam uma potencial aplicação da ETCC como ferramenta neuromodulatória segura e eficaz no tratamento do efeito colateral da DBS (depressão), em pacientes com DM, especificamente na distonia generalizada. Entretanto, ainda são escassos os estudos que demonstram os efeitos da ETCC cerebelar em pacientes com implantes de DBS, como ferramenta útil no tratamento de seus efeitos colaterais, especificamente sobre o humor. Isso é importante pois sabe-se que esses pacientes apresentam risco de depressão, podendo levar ao suicídio (Burkhard et al., 2004; Doshi et al., 2002; Myslobodsky et al., 2001; Voon et al., 2008).

Embora existam alguns estudos que utilizam protocolos semelhantes ao nosso com ETCC anódica cerebelar para tratamento da distonia (Bradnam et al., 2015a; Ferrucci et al., 2016; Ferrucci, Cortese & Priori, 2015; Filip et al., 2013; Kaski et al., 2014), demonstrando ser uma ferramenta neuromodulatória segura e eficaz no tratamento da distonia, nossos resultados apontam para um dado novo na literatura. Não há nenhum estudo que tenha demonstrado os efeitos da ETCC-c bilateral no tratamento dos efeitos colaterais da DBS, sobre o humor, nesses pacientes com distúrbios do movimento, especificamente, na distonia generalizada.

A partir deste estudo poderemos sugerir que a ETCC anódica cerebelar pode ser uma ferramenta útil no tratamento do efeito colateral da estimulação cerebral profunda (DBS) sobre o humor (indução ou piora da depressão), na distonia generalizada. Entretanto, novos estudos deverão ser realizados para confirmação desses resultados preliminares.

**ETCC e Depressão Associadas à Estimulação Cerebral Profunda (DBS):
Relato de Caso**

Aline Iannone¹, Joaquim Brasil-Neto², and Nasser Allam²

1. Institute of Psychology, University of Brasília - Brasília, Brazil, 70.910-900.
2. Department of Physiological Science, Institute of Biology, University of Brasília - Brasília, Brazil, 70.910-90.

Resumo

Apesar do aumento crescente das evidências de que a estimulação cerebral profunda (deep brain stimulation– DBS) do núcleo subtalâmico (STN) pode ser eficaz no tratamento de distúrbios do movimento (DM), como doença de Parkinson, tremor essencial e distonia, resultando em maiores ganhos na função motora desses pacientes, alguns estudos têm chamado a atenção para um preocupante efeito colateral da DBS, a piora do humor, que pode inclusive levar ao suicídio. Devido à natureza invasiva da DBS, técnicas não-invasivas de estimulação cerebral, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) têm sido investigadas, tornando-se uma alternativa terapêutica em contextos clínicos. No entanto, ainda não há um consenso sobre os protocolos mais apropriado no tratamento dos diversos casos de DM. O presente estudo avaliou os efeitos neuromodulatórios e terapêuticos da ETCC, em uma paciente do sexo feminino de 45 anos, com diagnóstico de distonia generalizada, dor crônica e sintomas de depressão, já em uso da DBS. Com a DBS, houve melhora parcial do DM; no entanto, a paciente passou a apresentar depressão. Embora os protocolos utilizados visassem promover melhora adicional do DM, os resultados indicaram principalmente uma melhora significativa do humor. Foram observadas melhoras menos expressivas da distonia generalizada, da dor crônica e das funções cognitivas (funções executivas e atenção). Estes achados indicam uma potencial aplicação da ETCC como ferramenta neuromodulatória segura e eficaz no tratamento do efeito colateral da DBS (depressão), em pacientes com DM, especificamente, na distonia generalizada.

Palavras-chave: neuromodulação; ETCC; estimulação transcraniana por corrente contínua; DBS; estimulação cerebral profunda; distúrbios do movimento; distonia generalizada; efeitos colaterais; depressão; dor crônica.

**ETCC and Depression Associated with Deep Brain Stimulation (DBS):
Case report**

Abstract

Despite the growing evidence that deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) may be effective in the treatment of movement disorders (DM), such as Parkinson's disease, essential tremor and dystonia, resulting in greater gains in the motor function of these patients, some studies have drawn attention to a worrisome side effect of DBS, the worsening of mood, which may even lead to suicide. Due to the invasive nature of DBS, noninvasive brain stimulation techniques, such as transcranial direct current stimulation (tDCS), have been investigated, making it a therapeutic alternative in clinical settings. However, there is still no consensus on the most appropriate protocols in the treatment of various DM cases. The present case study evaluated the neuromodulatory and therapeutic effects of tDCS in a female patient aged 45 years with diagnosis of generalized dystonia, chronic pain and symptoms of depression, already in use by DBS. With DBS, there was partial improvement of DM; However, the patient started to present with depression. Although the protocols used aimed to promote further improvement of DM, the results indicated mainly a significant improvement of mood. Less expressive improvements were observed in generalized dystonia, chronic pain and cognitive functions (executive functions and attention). These findings indicate a potential application of tDCS as a safe and effective neuromodulatory tool in the treatment of the side effect of DBS (depression) in patients with DM, specifically in generalized dystonia.

Keywords: neuromodulation; ETCC; Transcranial direct current stimulation; DBS; Deep brain stimulation; Movement disorders; Generalized dystonia; Side effects; depression; chronic pain.

Introdução

Estudos recentes têm apontado a ETCC como ferramenta neuromodulatória segura e eficaz no tratamento dos efeitos decorrentes dos distúrbios do movimento, com ênfase na Doença de Parkinson (Benninger et al., 2010; Broeder et al., 2015; Ferrucci et al., 2015; Fregni et al., 2005) e distonia (Benninger et al., 2011; Buttkus et al., 2010; Filip, Lung & Bares, 2013; Wu et al., 2008; Young, Bertucco, Sheehan-Stross, & Sanger, 2012). Dentre as regiões mais apontadas, no tratamento dos distúrbios do movimento, com ênfase na DP e distonias, por meio da ETCC, têm sido: córtex motor primário (M1) (Benninger et al., 2010; Paulo S. Boggio et al., 2006; Felipe Fregni, Boggio, Santos, et al., 2006; Kaski et al., 2014; Valentino et al., 2014); córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) (Benninger et al., 2010, 2011; Paulo S. Boggio et al., 2006; Doruk et al., 2014b; Felipe Fregni, Boggio, Santos, et al., 2006; Manenti et al., 2014; Pereira et al., 2013) e, em menor escala, no cerebelo (Bradnam, Graetz, McDonnell, & Ridding, 2015a; Roberta Ferrucci, Bocci, et al., 2016; Filip, Lung & Bares, 2013). Devido à escassez de estudos nessa área, portanto, faz-se necessário novos estudos para definição de novos parâmetros de estimulação a fim de tornar a técnica clinicamente, cada vez mais viável.

Relato do caso

MAS, feminina, 45 anos, foi diagnosticada com distonia generalizada em 2005, após quadro depressivo seguido de dores no ombro esquerdo e pescoço. Em 2006, a paciente compareceu à Clínica NA Neurociência e iniciou tratamento com toxina botulínica, apresentando melhora. Foi submetida a cirurgia para implante de estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation* – DBS) para tratamento da distonia generalizada; entretanto, após implante da DBS, embora houvesse melhora da distonia, a depressão piorou.

Em 2015 retornou à Clínica com queixa de dor e piora do quadro distônico, em função da piora dos sintomas depressivos e foi proposto tratamento de neuromodulação que consistiu no seguinte protocolo: 15 sessões de ETCC cerebelar bilateral, com ânodo inicialmente sobre o hemisfério cerebelar esquerdo (abaixo de O1) e cátodo sobre a área pré-motora direita (FC4). A intensidade da estimulação era de 2 mA, durante 15 minutos e, em seguida, o ânodo passava ao hemisfério cerebelar direito (abaixo de O2) e o cátodo à área pré-motora esquerda (FC3), estimulando-se também a 2 mA por mais 15 minutos, totalizando 30 minutos por sessão. A localização e polaridade dos eletrodos, número de sessões e intensidade da corrente foram propostas com base em achados recentes demonstrando que a ETCC anódica cerebelar por 30 minutos é capaz de modular o funcionamento motor em pacientes com distúrbios do movimento (DM), como na Doença de Parkinson (Ferrucci et al., 2015; Ferrucci, Cortese & Priori, 2015) e na distonia (Bradnam et al., 2015). Esses estudos sugerem que a ETCC cerebelar pode estar envolvida na polarização da membrana nas células de Purkinje e em outros neurônios, fibras e células da glia e, a ETCC anódica cerebelar de intensidade com intensidade entre 0,1 a 1 mA pode aumentar a atividade neuronal, enquanto a ETCC cerebelar catódica pode diminuir (Brookhart & Blaachly, 1952). Devido ao fato de, nos pacientes com DM haver uma disfunção motora que envolve estruturas subcorticais, estando as áreas pré-motoras e motora suplementar diretamente envolvidas na fisiopatologia dessas doenças, o cátodo foi posicionado sobre a área pré-motora direita (FC4) com intensidade de 2 mA e depois sobre a área pré-motora esquerda (FC3), estimulando-se também a 2 mA por mais 15 minutos, totalizando 30 minutos por sessão. Alguns estudos têm demonstrado que a EMTr de baixa frequência sobre as áreas pré-motoras (frequência de 1Hz, durante 20 minutos, por 5 dias consecutivos) tem sido capaz de modular essa disfunção em pacientes com distonia segmentar primária, melhorando em 50% os sintomas da distonia, no subitem de distonia cervical, da escala MARSDEN (Allam et al., 2007). Adicionalmente, estudo recente com ETCC catódica

no tratamento da distonia, Young et al., (2013) demonstraram que a ETCC catódica sobre o córtex motor esquerdo e direito, com intensidade de 1 mA, durante 9 minutos em 2 sessões, com intervalo de 20 minutos entre elas, produziu melhora dos sintomas de distonia primária e secundária em 14 crianças, corroborando achados de Monte-Silva et al., (2010) que sugerem que a ETCC catódica pode ser uma ferramenta útil no tratamento da distonia em crianças.

Após a 10ª sessão, a paciente relatou melhora da distonia, da dor (escore 10 para 0, na Escala Visual Analógica (VAS), da funcionalidade e dos sintomas de depressão.

Em 2017 a paciente retornou à Clínica e realizou avaliação neuropsicológica, antes e após 15 sessões de ETCC. Antes do tratamento de ETCC, a paciente apresentou escores sugestivos de rebaixamento da cognição, sobretudo, das funções executivas e atenção (Digit Span Backward -WAIS n/14, escore=6; Stroop Color-Word Test Victoria, completion time, escore=79”; Five Digit Test-FDT, escores abaixo da média em processos automáticos e controlados); da memória episódica (Rey Auditory Verbal Learning Test-RAVLT, Trial 1,n/15, escore=5) e rebaixamento leve da funcionalidade (Pfeiffer’s Functional Assessment Questionnaire-FAQ),n/8, escore=2; Barthel Inventory-BI,n/45,escore=95). Adicionalmente, a paciente apresentou parâmetros sugestivos de depressão leve (Beck Depression Inventory-BDI,n/11, escore=14) e sintomas de ansiedade moderada (Beck Anxiety Inventory-BAI,n/11, escore=21) e dor máxima na avaliação de dor (Visual Analogue Scale-VAS,n/10, escore=10).

Resultados

A ETCC foi bem tolerada pela paciente e pode ter contribuído para a melhora dos sintomas que foram atenuados, indicando, portanto, os efeitos terapêuticos do protocolo utilizado. A paciente relatou alívio da dor (desaparecimento da dor -VAS, n/10, escore=0) e dos sintomas de depressão (BDI, n/11,escore=4) e ansiedade (BAI, n/11, escore=1). A Tabela

1 ilustra a comparação entre os resultados obtidos pela paciente nos testes antes e após intervenção ETCC.

Nossos achados indicam uma potencial aplicação da ETCC como ferramenta neuromodulatória segura e eficaz no tratamento do efeito colateral da DBS (depressão), em paciente com DM, especificamente na distonia generalizada que corroboram estudos recentes que sugerem uma correlação entre implante da DBS e comprometimento do humor e cognição em pacientes com distúrbios do movimento (DM). Esses estudos sugerem que, após implante de DBS os pacientes apresentam comprometimento da cognição e do humor (Krack et al., 2003; Rodriguez-Oroz et al., 2005; Schupbach et al., 2005).

Considerando que a distonia tenha sido tradicionalmente proposta como uma disfunção dos gânglios basais, surgiram evidências recentes do envolvimento do cerebelo na fisiopatologia dessa doença enigmática. Estudos recentes têm sugerido que o cerebelo desempenha um papel importante na etiologia da distonia, a partir de pesquisas neuroanatômicas de redes complexas mostrando que o cerebelo está conectado a uma ampla gama de outras estruturas do sistema nervoso central envolvidas no controle de movimentos (Filip, Lung & Bares, 2013). Estudos de imagem têm demonstrado que na distonia ocorre uma falha dos processos inibitórios intracorticais (Ridding et al., 1995; Beck et al., 2008; Hallett, 2011) e que métodos como a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) podem normalizar a inibição e ajudar a reduzir os sintomas distônicos nesses pacientes (Siebner et al., 1999; Murase et al., 2005; Lefaucheur et al., 2004). Mais precisamente quanto ao cerebelo, sabe-se que nos pacientes com DM ocorre uma inibição cerebelar provavelmente através de conexões dentais-tálamo-corticais. Estudos com ETCC sobre o cerebelo têm demonstrado que ETCC anódica tem produzido melhora da inibição cerebelar (*cerebello-brain inhibition - CBI*) enquanto a ETCC catódica diminuiu, sugerindo que a ETCC anódica aumenta a CBI, enquanto a ETCC catódica a diminui (Galea et

al., 2009). Esses resultados sugerem que a ETCC pode modular uma excitabilidade cerebelar, promovendo mudanças na ativação das células de Prukinje, podendo a ETCC cerebelar ter implicações significativas para pacientes com disfunções cerebelares como em estudos controle, com voluntários sadios. Na mesma linha, Bradnam et al., (2015) observaram que a ETCC anódica cerebelar reduziu a pressão na caneta e aumentou a velocidade da escrita durante o desenho em círculo em 8 pacientes (5 com distonia para escrita e 3 com distonia para música), todos com distonia focal da mão. Seus resultados demonstraram que a ETCC anódica cerebelar pareceu melhorar a cinemática das tarefas de desenho à mão e do teste de desenho em círculo. Os autores sugerem a necessidade de novas investigações com populações mais homogêneas para investigação das possíveis aplicações dos protocolos de ETCC cerebelar no tratamento da distonia.

Embora estudos com ETCC anódica sobre o cerebelo em pacientes com distonia sejam escassos, há inúmeras evidências sobre os efeitos potenciais da ETCC no tratamento dos pacientes na Doença de Parkinson (DP), apontando a ETCC anódica cerebelar como ferramenta útil na modulação da função motora nesses pacientes (Bradnam et al., 2015; Ferrucci et al.; 2015; Ferrucci, Corteo & Priori, 2015; Galea et al., 2009). Em estudo recente para investigar os efeitos da ETCC anódica sobre o cerebelo e sobre o córtex motor primário (M1), com intensidade de 2 mA, por 20 minutos, durante 5 dias consecutivos, sobre as funções motora e cognitiva em pacientes com Doença de Parkinson, Ferrucci et al., (2016) avaliaram 9 pacientes em quatro situações: (T0) antes do início do tratamento; (T1) após 5 sessões de ETCC; (T2) 1 semana após o tratamento; e, (T3) 4 semanas após o final das 5 sessões de ETCC. Após 5 dias de sessões de ETCC (T1), houve melhora significativa das discinesias nos pacientes que receberam ETCC anódica cerebelar e ETCC anódica sobre M1. Não houve mudança nos pacientes do grupo ETCC fictícia (*sham*) e, ainda, nenhum efeito perdurou nas situações T2 e T3. Os resultados sugerem que a ETCC anódica cerebelar e ETCC anódica sobre M1, quando

aplicadas diariamente, melhoram as discinesias induzidas por levodopa, porém, em seu estudo, não promoveu mudanças em outras funções motoras e cognitivas nesses pacientes.

Quanto à melhora dos sintomas da distonia da paciente, nossos resultados se devem à combinação da ETCC anódica cerebelar e ETCC catódica sobre as áreas pré-motoras, corroborando estudos recentes que sugerem haver falha dos processos inibitórios intracorticais nos DM (Ridding et al., 1995; Beck et al., 2008; Hallet, 2011). Em estudo recente com ETCC catódica na distonia, Young et al., (2013) demonstraram que a ETCC catódica sobre o córtex motor esquerdo e direito, com intensidade de 1 mA, durante 9 minutos em 2 sessões, com intervalo de 20 minutos entre elas, produziu melhora dos sintomas de distonia primária e secundária em 14 crianças. Os resultados corroboram achados de Monte-Silva et al., (2010) que sugerem que a ETCC catódica pode ser uma ferramenta útil no tratamento da distonia em crianças. ETCC catódica sobre a área pré-motora está de acordo com estudos recentes que sugerem que, assim como no TOC, na síndrome de Tourette e na distonia focal há uma disfunção motora que envolve estruturas subcorticais, estando as áreas pré-motoras e motora suplementar diretamente envolvidas na fisiopatologia dessas doenças. Dessa forma, em função dessa falha na inibição cortical, a ETCC catódica seria capaz de modular essa disfunção. Gomes et al., (2012) em estudo recente com 22 pacientes com TOC utilizaram estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) sobre a área motora suplementar (SMA), de baixa frequência (1 HZ), com duração de 20 minutos, em três momentos: (T1) após 5 sessões consecutivas de EMTr; (T2) após 10 sessões e, (T3) após 14 semanas do término do experimento. Seus resultados demonstraram que os pacientes que receberam EMTr real tiveram uma melhora dos sintomas de TOC e da ansiedade (Escala Hamilton de Ansiedade e Inventário Beck de Ansiedade), embora quanto à depressão, a diferença entre o grupo EMTr real e EMTr fictícia (*sham*) não tenha sido significativa. Entretanto, houve melhora dos sintomas do TOC e da depressão nos pacientes, em T3 (14 semanas após o término do tratamento) comparada à linha

de base, podendo sugerir uma interação entre tempo (14 semanas após EMTr) e grupo (EMTr real), corroborando Greenberg et al, (1998; 2010) que demonstraram que pacientes com TOC apresentam menor inibição cortical. Na mesma linha, estudo de Allam et al., (2007) com EMTr de baixa frequência (1Hz) sobre a área pré-motora, durante 5 sessões consecutivas em uma paciente com distonia segmentar primária promoveu melhora dos sintomas em 50% ao final das 5 sessões de EMTr. Esses achados sugerem que a ETCC catódica sobre as áreas pré-motoras podem ser uma ferramenta útil na redução dos sintomas e na melhora motora desses pacientes.

Discussão e conclusão

Estudos recentes apontam para os efeitos benéficos do implante de DBS sobre o núcleo subtalâmico (STN-DBS) no tratamento dos DM, promovendo ganhos de funcionalidade (Vingerhoets et al., 2012), melhora da cognição (Saint-Cyr et al., 2000; Kim et al., 2014; Witt et al., 2004; Freund et al., 2009), sobretudo das funções executivas (Jahanshahi et al., 2000) e melhora dos sintomas depressivos em pacientes resistentes a tratamento antidepressivo (Kennedy et al, 2011; Mayberg et al., 2005).

Entretanto, estudos recentes sugerem mudanças no humor e apatia em pacientes com Doença de Parkinson, após implante de DBS (Berney et al., 2002; Ghika et al., 1998; 2002; Houeto et al., 2002; Beijani, et al., 1999; Drapier et al., 2006), mudanças na personalidade (Florin et al., 2013) e alguns estudos sugerem aumento do risco de suicídio (Berney et al., 2002; Burkhard et al., 2004; Voon et al., 2008; Doshi, Chhaya & Bhatt, 2002; Myslobodsky et al., 2001; Schuepbach et al., 2013), podendo ser um dos maiores riscos associados ao implante de DBS em pacientes com DP (Burkhard et al., 2004). Embora estes estudos apontem para o risco aumentado para o suicídio (Voon et al., 2008), ainda não foi encontrada uma relação direta com a DBS em estudos recentes (Weintraub et al., 2013). Essas

evidências sugerem a compreensão de que os efeitos neuropsiquiátricos possam ser efeito da DBS, embora não intencionais (Cyron, 2016).

Este caso clínico foi especialmente interessante devido ao efeito inesperado da ETCC sobre a depressão, que a paciente apresentou de modo mais acentuado após o tratamento de DBS. O efeito sobre a dor também foi acentuado (desaparecimento da dor), embora o alvo clássico da ETCC para tratamento da dor seja o córtex motor primário (M1) e não as áreas pré-motoras, como neste caso. Como os mecanismos de dor envolvem também estruturas subcorticais e o sistema límbico, é possível atribuir a mecanismos comuns a melhora das sintomatologias depressiva e dolorosa. Como explicar a melhora do humor após ETCC cerebelar? Uma recente revisão da literatura cita evidências do papel fisiológico do cerebelo na manutenção do humor, bem como da sua implicação na fisiopatologia do transtorno bipolar e do Transtorno Depressivo Maior (TDM). Minichino et al., (2017) sugerem que é possível que haja uma relação entre o papel do cerebelo na cognição, no humor e no comportamento (Schmahmann, 2004; Rapport, Reekum & Mayberg, 2000). Em seu estudo, apontam para o papel do cerebelo na modulação do processamento emocional especificamente nessas patologias, fornecendo fortes evidências de estudos clínicos e eletrofisiológicos que apontam o cerebelo como órgão responsável pela regulação das emoções. Segundo os autores, o cerebelo seria uma espécie de “marca-passo” emocional. Em virtude desses achados, nas últimas décadas vem crescendo o interesse por estudos sobre o TDM e o possível envolvimento do cerebelo e suas implicações na fisiopatologia dessa patologia. Estudos com ressonância magnética funcional têm demonstrado uma redução do volume do cerebelo (Shah et al., 1992; Escalona, Early, and McDonald, 1993) e uma diminuição da densidade da matéria cinzenta nas regiões do tálamo, núcleo accumbens, giro fusiforme e lobo central do cerebelo (Lee et al, 2011) nesses pacientes. Corroborando esses achados, Peng et al., (2011) ao compararem diferenças estruturais da matéria cinzenta entre 22 pacientes com TDM e 30 voluntários saudáveis,

observaram que há uma redução da matéria cinzenta no cerebelo esquerdo sugerindo que o hemisfério cerebelar esquerdo pode estar envolvido na fisiopatologia do TDM. Estes achados sugerem que há uma redução da matéria cinzenta no hemisfério esquerdo do cerebelo e direito do córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL), levando os autores a proporem que a disfunção na circuitaria pré-frontal-cerebelar pode justificar os déficits na emoção e cognição observados nos pacientes com TDM. Na mesma linha, Sassi & Soares (2001) demonstraram que a atrofia cerebelar pode estar relacionada à severidade e à não resposta ao tratamento antidepressivo nesses pacientes. Observaram ainda, por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET), que os déficits cognitivos nesses pacientes depressivos foram associados à baixa atividade cerebelar. Esses dados corroboram estudos neuroanatômicos que demonstram que os hemisférios cerebelares projetam através das fibras neotalâmicas para o CPF DL, uma vez que as regiões corticais que recebem vias aferentes, projetam de volta para o cerebelo formando o circuito pré-frontal-cerebelar (Middleton & Strick, 2001). Essas conexões podem justificar o envolvimento do cerebelo nas funções emocionais e cognitivas (Benson et al., 2008; Dolan et al., 1992).

Em estudo comparativo para identificar as funções metabólicas envolvidas no transtorno bipolar (TB) e TDM em pacientes e voluntários saudáveis, Benson et al., (2008) observaram que nos pacientes com TDM a relação metabólica do cerebelo pareceu semelhante à observada nos voluntários saudáveis e nos pacientes com TB. Ainda, nos pacientes com TDM apresentaram uma correlação negativa entre ambos os hemisférios cerebelares e a região esquerda que envolve a amígdala, estriato ventral e ínsula. Essas correlações foram significativamente mais negativas do que entre os voluntários saudáveis. Além disso, os padrões de associação inversa entre o CPF DL e áreas corticais e subcorticais posteriores, como o cerebelo e amígdala, foram ausentes nos pacientes com TDM e TB. Esses resultados sugerem que ocorre uma hiperativação cerebelar no TDM e no TB e ainda um hipometabolismo na

região pré-frontal nesses pacientes (Kimbrell et al., 2002; 1999). Mais recentemente, Liu et al., (2011) demonstraram que pacientes depressivos apresentavam uma diminuição significativa da homogeneidade na região da ínsula e cerebelo esquerdo comparado com os voluntários saudáveis. Seus resultados estão de acordo com os estudos que sugerem que o envolvimento da disfunção cerebelar no TDM.

Adicionalmente, há estudos que sugerem uma redução do número de células glia nos transtornos de humor e na esquizofrenia. Fatemi et al., (2002) investigaram a produção da proteína GFAP pelas células glia nos transtornos de humor e esquizofrenia e observaram que nos pacientes com TDM houve uma redução significativa nos níveis da proteína GFAP no cerebelo desses pacientes e uma redução não significativa nos pacientes com TB. Recentemente, Schutter & Honk, (2006) demonstraram que um único pulso de estimulação magnética transcraniana (EMT) sobre o vermis cerebelar foi capaz de aumentar a atividade theta na região frontal, evidenciando a importância do vermis cerebelar nas funções executivas em humanos.

Embora muitos achados neuropsiquiátricos demonstrem anormalidades estruturais e funcionais do cerebelo nos transtornos de humor, ainda não existem dados suficientes que demonstrem se essas alterações do cerebelo são um fator de risco para o desenvolvimento desses transtornos ou se elas estão presentes antes do surgimento da doença, ou se essas alterações são consequência da doença. Estudos nesta área ainda são escassos, havendo a necessidade de novos estudos. Não identificamos, na literatura, nenhum outro relato da utilização da ETCC como meio de modular os efeitos indesejáveis da DBS sobre o humor. É discutível se a ETCC produziu melhora do DM além do que já havia sido obtido pela DBS, já que a melhora do humor tende a produzir, por si só, melhor performance nos testes de função motora. O mesmo se pode dizer dos testes de funções cognitivas. Mais estudos serão

necessários, com maior número de pacientes, para determinar a real utilidade dos efeitos antidepressivos da ETCC em quadros de depressão pós-DBS.

Em conclusão, este estudo demonstrou os benefícios potenciais da ETCC anódica cerebelar em uma paciente distonia generalizada, dor crônica e sintomas depressivos, com implante de DBS. novos estudos controlados com amostras maiores são necessários para confirmar os benefícios potenciais dessa técnica de estimulação não-invasiva no tratamento dos efeitos colaterais da DBS em pacientes com distúrbios do movimento e, especificamente na distonia generalizada.

Contribuição dos autores. Todos os autores contribuíram de forma significativa e estão de acordo com conteúdo do manuscrito.

Referências

1. Ferrucci R, Bocci T, Cortese F, et al.: Cerebellar transcranial direct current stimulation in neurological disease [Internet]. *Cerebellum & Ataxias* 2016; 3:16.
2. Filip P, Lungu O V., Bares M: Dystonia and the cerebellum: A new field of interest in movement disorders? *Clin. Neurophysiol.* 2013.
3. Kim H-J, Jeon BS, Paek SH, et al.: Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease [Internet]. *J. Neurol.* 2014; 261:1090–1096
4. Witt K, Pulkowski U, Herzog J, et al.: Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus Improves Cognitive Flexibility but Impairs Response Inhibition in Parkinson Disease
5. Freund H-J, Kuhn J, Lenartz D, et al.: Cognitive Functions in a Patient with Parkinson-Dementia Syndrome Undergoing Deep Brain Stimulation.
6. Leite J, Gonçalves OF, Carvalho S: Facilitative effects of bi-hemispheric tDCS in cognitive deficits of Parkinson disease patients. *Med. Hypotheses* 2014
7. Jahanshahi M, Ardouin CMA, Brown RG, et al.: The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123:1142–1154.
8. Doruk D, Gray Z, Bravo GL, et al.: Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 2014; 582:27–31
9. Burkhard PR, Vingerhoets FJG, Berney A, et al.: Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders [Internet]. *Neurology* 2004; 63:2170–2172.
10. Voon V, Krack P, Lang AE, et al.: A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease.
11. Myslobodsky M, Lalonde FM, Hicks L: Are patients with Parkinson's disease suicidal? [Internet]. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2001; 14:120–4
12. Doshi PK, Chhaya N, Bhatt MH: Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. [Internet]. *Mov. Disord.* 2002; 17:1084–5.
13. Cyron, Donatus. Mental side effects of Deep Brai Stimulation (DBS) for Movement Disorders: The Futility of Denial. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 2016; 10: 2-4.

14. Wu AD, Fregni F, Simon DK, et al.: Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. [Internet]. *Neurotherapeutics* 2008; 5:345–61.
15. Buttkus F, Weidenmüller M, Schneider S, et al.: Failure of cathodal direct current stimulation to improve fine motor control in musician's dystonia. *Mov. Disord.* 2010; 25:389–393.
16. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, et al.: Transcranial direct current stimulation for the treatment of focal hand dystonia. [Internet]. *Mov. Disord.* 2011; 26:1698–702.
17. Fregni F, Boggio PS, Santos MC, et al.: Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21:1693–1702.
18. Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, et al.: Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. [Internet]. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81:1105–11.
19. Ferrucci R, Bocci T, Cortese F, et al.: Cerebellar transcranial direct current stimulation in neurological disease [Internet]. *Cerebellum & Ataxias* 2016.
20. Filip P, Lungu O V., Bares. M: Dystonia and the cerebellum: A new field of interest in movement disorders? *Clin. Neurophysiol.* 2013.
21. Bradnam L V, Graetz LJ, McDonnell MN, et al.: Anodal transcranial direct current stimulation to the cerebellum improves handwriting and cyclic drawing kinematics in focal hand dystonia. [Internet]. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 9:286.

Tabela 1. Efeitos da ETCC em diferentes parâmetros neuropsicológicos e neuropsiquiátricos em uma paciente com distonia antes e após 2 séries de ETCC (05 de maio e 26 de maio de 2017).

— indica escores normais nos testes; ↓ indica comprometimento; ↑ indica melhora.

Instrumentos e medidas	Antes da ETCC		Após a ETCC	
Sintomas neuropsiquiátricos e patológicos				
<i>Beck Depression Inventory</i> (BDI), n/10	14	↓	4	↑
<i>Beck Anxiety Inventory</i> (BAI), n/10	21	↓	1	↑
Atividades de vida diária				
<i>Pfeffer's Functional Assessment Questionnaire</i> (FAQ), n/8	2	—	0	—
<i>Barthel Index</i> (BI), n≤91	95	—	100	—
Cognição global				
<i>Mini-Mental State Exame</i> (MMSE), n/26	29	—	30	—

Funções executivas e atenção

<i>Digit Span Foward</i> (WAIS), n/16	7	↓	7	↓
<i>Digit Span Backward</i> (WAIS), n/14	4	↓	6	↑
<i>Digit Span (Foward - Backward)</i> , n/4	3	↓	1	—
<i>Digit Span (Foward + Backward)</i> , n/30	11	↓	13	↑
<i>Stroop Color-Word Test Victoria</i>				
Total de erros	5	↓	1	↑
Tempo de realização do teste (segundos)	79	↓	66	↑
<i>Five Digits Test (FDT)</i>				
<i>Automatic attentional processes</i> (attention and processing speed)				
Leitura (segundos), n/23,9	33	↓	29	↑
Erros, n/0	0	—	0	—

Contagem (segundos),n/27,1	36	↓	29	↑
Erros, n/0	0	—	0	—
<i>Controlled attentional processes</i>				
(selective attention and executive functions)				
Escolha (segundos), n/41,7	49	↓	47	↑
Erros, n/0,7	3	↓	1	↑
Alternância (segundos), n/53,6	98	↓	49	↑
Erros, n/1,5	6	↓	2	↑
Controle inibitório (Escolha - Leitura; segundos), n/17,8	16	↑	18	—
Flexibilidade (Alternância - Leitura; segundos), n/29,7	65	↓	20	↑

Memória episódica

Rey Auditory Verbal Learning Test

(RAVLT)

Trial 1, n/15	5	↓	8	↑
---------------	---	---	---	---

Trial 4 n/15	9	—	9	—
Trial 5, n/15	10	—	10	—
Trial B1, n/15 - Memória tardia	5	↓	4	—
Trial A6, n/15	8	—	11	↑
Trial A7, n/15	8	—	9	↑
LOT, n/75 (A1-A5)	41	—	45	↑
Reconhecimento	21	—	24	↑

Raw scores/ reference value according to age and schooling patient. Trial 1 = 1st attempt at list A recall; Trial 5 = 5th attempt at list A recall; Delayed recall = 7th attempt at list A recall; Recognition = recognition of list A; list B = list of interference; LOT = learning over trials. Higher test scores indicate better performances, except for time measures, where high scores indicate poor performance.

10. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES FINAIS

Em virtude do crescimento exponencial do uso clínico das técnicas de neuromodulação não invasiva nos campos da Neurologia, Psiquiatria e Neuropsicologia nos últimos anos, e buscando otimizar os tratamentos convencionais para os distúrbios neuropsiquiátricos, inúmeros estudos têm sido realizados a fim de avaliar o impacto dos efeitos neuromodulatórios da EMT e da ETCC sobre a fisiopatologia desses distúrbios, e suas possíveis aplicações terapêuticas.

Há inúmeras evidências da eficácia dessas técnicas de estimulação cerebral não-invasiva em parâmetros neuropsicológicos normais, no contexto clínico, com (1) voluntários saudáveis, como ferramentas neuromodulatórias na excitabilidade cortical (Alonzo, Brasil, Taylor, Martin, & Loo, 2012; Garcia-Cossio et al., 2016; Mordillo-Mateos et al., 2012) favorecendo o processo de aprendizado e melhorando as funções cognitivas (Brasil-Neto, 2012; Coffman, Clark, & Parasuraman, 2014; Fregni, Boggio, Nitsche et al., 2005a; Gladwin, den Uyl, & Wiers, 2012; Hoy et al., 2013; Hsu, Zanto, Anguera, Lin, & Gazzaley, 2015; Javadi & Walsh, 2012a; Leite, Carvalho, Fregni, Boggio, & Gonçalves, 2013; Loftus, Yalcin, Baughman, Vanman, & Hagger, 2015; Metuki, Sela, & Lavidor, 2012; Mulquiney, Hoy, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011; Strobach, Antonenko, Schindler, Flöel, & Schubert, 2016; Strobach, Soutschek, Antonenko, Flöel, & Schubert, 2014; Hoy, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011; Zwissler et al., 2014); em diversas condições neuropsiquiátricas como ferramentas neuromodulatórias da excitabilidade cortical: (2) modulando a assimetria de ativação entre os hemisférios do CPFDL nos transtornos de ansiedade, especificamente no TP, onde o hemisfério direito parece estar mais ativo do que o esquerdo (van den Heuvel, Wetering, Veltman, & Pauls, 2000), demonstrando o envolvimento do CPFDL nos transtornos neuropsiquiátricos; (3) na modulação dos circuitos disfuncionais na circuitaria fronto-estriado-pálido-talâmica, incluindo o CPFDL, o córtex orbitofrontal, o córtex medial pré-frontal, bem como a área motora

suplementar, o giro suplementar, o giro cingulado anterior e os núcleos da base no TOC (Abramowitz & Jacoby, 2014; Abramowitz, Taylor, & McKay, 2009; Gomes, Brasil-Neto, Allam, & Rodrigues de Souza, 2012; Greenberg et al., 1997a; Hartmann, Vandborg, & Videbech, 2011; Mantovani et al., 2006; Mantovani, Simpson, Fallon, Rossi, & Lisanby, 2010; Senço et al., 2015; Volpato et al., 2012; Yucel et al., 2007) e diminuindo a resistência ao tratamento farmacológico desses pacientes (Denys et al., 2010; Greenberg et al., 2006; O'Neill et al., 2015), uma vez que apenas 40-60% deles respondem ao tratamento farmacológico e à terapia cognitivo-comportamental (Abramowitz et al., 2009; Mancebo, Eisen, Grant, & Rasmussen, 2005; Pallanti & Grassi, 2014; Pallanti, Grassi, Sarrecchia, Cantisani, & Pellegrini, 2011); (4) modulando a ativação disfuncional da rede de extinção do medo, incluindo o córtex pré-frontal ventromedial, amígdala e hipocampo e, a hiperativação da amígdala e da região rostral do córtex cingulado, no TEPT (Marin, Camprodon, Dougherty, & Milad, 2014; Rauch, Shin, & Phelps, 2006) e, ainda, favorecendo a adesão dos pacientes que não respondem às opções de tratamento farmacológico (Friedman et al., 2007; Gilman, Schumm, & Chard, 2012; Pitman, 2011).

Adicionalmente, nos transtornos neurológicos essas técnicas têm mostrado resultados bastante promissores com potenciais aplicações nas doenças neurodegenerativas, a saber: (1) no DCL, promovendo potenciais intervenções precoces modificadoras de doença em estádios prodrômicos, favorecendo a neuroplasticidade e podendo resultar em aprimoramento cognitivo (Prehn & Flöel, 2015); (2) na DA, promovendo alterações neuroplásticas duradouras através da modulação da excitabilidade cortical nesses pacientes (Nardone et al., 2014; Hoogendam et al., 2010), podendo desempenhar um papel importante na patogênese desta doença. Adicionalmente, os achados preliminares dos estudos nessa área sugerem que essas técnicas podem melhorar o desempenho de várias funções cognitivas prejudicadas tanto na DA quanto no DCL (Nardone et al., 2014). O uso dessas técnicas no

tratamento dos distúrbios do movimento, (1) modulam a função motora nos pacientes com DP, sendo capazes de promover a melhora das discinesias induzidas por levodopa nesses pacientes; (2) uma vez que na distonia ocorre uma falha na integração sensitivo-motora e uma plasticidade mal adaptativa desse sistema (Zittel et al.,2015) e, estando associada à excitabilidade cortical alterada das áreas motoras do córtex, essas técnicas parecem ser ferramentas úteis na modulação da disfunção das vias tálamo-corticais (córtex motor - núcleos da base - tálamo) e do cerebelo, favorecendo a melhora motora desses pacientes, uma vez que os tratamentos farmacológicos ou injeções de toxina botulínica mostram-se insatisfatórios em alguns casos (Frucht, 2014; Quartarone, 2013). Adicionalmente, a EMT e ETCC exercem um papel importante na (3) modulação dos aspectos sensoriais da dor envolvidos na transmissão de sinais dos receptores periféricos através de vias espinotalâmicas para núcleos talâmicos (VPL e VPM) e para áreas corticais (S1, S2 e córtex parietal posterior) e, destas áreas para estruturas límbicas corticais (córtex insular e córtex cingulado anterior). Mais ainda, essas técnicas podem modular o aspecto afetivo e emocional da dor, exercendo controle ativo através da modulação de vias subcorticais e corticais (Casey, Lorenz, & Minoshima, 2003; Casey, Morrow, Lorenz, & Minoshima, 2001; Lorenz, Minoshima, & Casey, 2003) e, sobre o CPFDL direito, podendo ser um alvo interessante para a neuromodulação não invasiva em casos de dor crônica neuropática (Brasil-Neto, 2016); (4) em pacientes pós-AVC, essas técnicas modulam a excitabilidade cortical (Fregni et al., 2005) e os processos de aprendizagem (Zimmerman et al., Stroke; 2012). A modulação consiste em inibir as redes neuronais em determinada região específica do cérebro e promover a melhora do funcionamento cerebral em certos casos, como do AVC. Consiste em inibir o hemisfério contralateral ao afetado (sobre o hemisfério não afetado), no caso de AVC unilateral, fazendo com que o hemisfério doente melhore o funcionamento (Webster, Celnik, & Cohen, 2006; Fregni et al., 2005).

Contudo, embora nas últimas décadas tenha havido um aumento do interesse nessa área, ainda não há um consenso sobre os protocolos ótimos de estimulação, fazendo-se necessário, portanto, novos estudos randomizados, com grupos controle, com maior número de sessões, de longa duração, com populações maiores e mais homogêneas a fim de explorar os limites de segurança do uso da EMT e da ETCC tanto nos voluntários saudáveis, como nos pacientes.

Ainda, faz-se necessários novos estudos para que os parâmetros quanto à estimulação sejam definidos. Quanto à ETCC, especificamente, há inúmeros fatores que ainda precisam ser definidos, dentre eles: a) o posicionamento e o tamanho dos eletrodos; b) sua intensidade; c) a duração da estimulação; d) o número de sessões por dia e o intervalo entre as sessões, entre outros parâmetros. Sabe-se que, ao variar esses parâmetros, os efeitos fisiológicos e adversos tornam-se variados. Uma preocupação atual é que os dispositivos ETCC não são padronizados em todo o mundo e, muitos destes dispositivos podem ser facilmente construídos usando equipamento e tecnologia padrão em laboratórios de engenharia de faculdades e universidades. Há mais de uma dúzia de diferentes dispositivos ETCC que podem ser encontrados em todos os laboratórios de neuromodulação em todo o mundo (Brunoni et al., 2012). Quanto ao posicionamento dos eletrodos, embora os campos elétricos da ETCC sejam relativamente não focais, o posicionamento dos eletrodos é crítico. Os resultados variam nos estudos e, muitos ainda são controversos. Embora a evidência atual sugira efeitos dependentes do sítio de estimulação, outras questões ainda não foram exploradas, por exemplo, se e como a estimulação cerebral em uma área influencia áreas adjacentes e distantes. Os estudos de ETCC geralmente usam um ânodo e um eletrodo de cátodo colocado sobre o couro cabeludo para modular uma área específica do SNC. O posicionamento do eletrodo é geralmente determinado de acordo com o sistema internacional EEG 10-20. Dada a focalização da ETCC, isso parece apropriado. Por exemplo, estudos que exploram o córtex motor posicionam os

eletrodos sobre C3 ou C4; para o sistema visual, os eletrodos são posicionados sobre O1 ou O2 (para uma revisão dos estudos sobre ETCC que exploram diferentes áreas do cérebro, ver Utz et al., 2010).

Alguns termos usados para descrever as montagens da ETCC também devem ser discutidos. Quando um eletrodo é colocado abaixo do pescoço, toda a montagem geralmente é descrita como "unipolar". Por outro lado, as montagens com dois eletrodos na cabeça são geralmente denominadas "bipolares". No entanto, esta nomenclatura pode ser imprecisa, pois, tecnicamente, a ETCC é sempre gerada através de dois pólos (eletrodos) gerando um dipolo elétrico entre os eletrodos. Portanto, propõe-se uma nomenclatura alternativa de "monocefálico" e "bi-cefálico" para diferenciar as configurações "unipolares" e "bipolares", respectivamente. Os pesquisadores no campo também usam os termos "referência" e eletrodo "estimulante" para se referir ao eletrodo "neutro" e "ativo", respectivamente. No entanto, o termo eletrodo "referência" também pode ser problemático, especialmente para montagens bicefálicas porque o eletrodo "de referência" não é fisiologicamente inerte e também pode contribuir para a modulação da atividade. Este poderia ser um potencial confundido, dependendo da questão principal do estudo. No entanto, os pesquisadores usam esses termos para destacar que (em seu estudo) estão sob o pressuposto de que, em sua montagem particular, um eletrodo está sendo explorado como "excitatório" enquanto o outro é a "referência". Por outro lado, ter a possibilidade de aumentar e diminuir a atividade em diferentes áreas do cérebro simultaneamente pode ser vantajoso. Por exemplo, isso pode ser útil em condições que envolvem uma atividade interhemisférica desequilibrada (isto é, em acidente vascular cerebral) (Williams, Pascual-Leone, & Fregni, 2010). Nos cenários, se o eletrodo de referência representa um efeito de confusão, um eletrodo de referência extra cefálico teoricamente pode ajudar a evitar esta questão. No entanto, isso pode aumentar o risco de desviar a corrente elétrica através da pele (que não atingiria tecido cerebral), deslocando a corrente. Em última

análise, a escolha da montagem será específica da aplicação; por exemplo, um estudo recente que compara diferentes configurações de ETCC demonstrou que, embora as configurações bicefálicas fossem efetivas, a configuração monocefálica não era diferente da estimulação simulada. Finalmente, em uma configuração monocefálica, usando correntes muito altas, existe o risco potencial de influenciar a atividade do tronco encefálico, incluindo o controle respiratório (note que esse risco é teórico e foi observado apenas em um relatório histórico (Nitsche et al., 2008)). No entanto, ao escolher a posição extracefálica, o pesquisador deve estar confiante de que um campo elétrico significativo será induzido na área do cérebro alvo. Além disso, uma vez que a direção do fluxo de corrente / orientação do campo elétrico em relação à orientação neuronal pode determinar os efeitos de ETCC (Nitsche & Paulus, 2000), pode ser que os efeitos de um eletrodo extracefálico difiram de forma relevante do de um arranjo de eletrodo bipolar. Alternativamente, o aumento do tamanho de um eletrodo, reduzindo assim a densidade de corrente, pode permitir a estimulação monocefálica funcional também com uma montagem de eletrodo bicefálico (Nitsche & Fregni, 2007). A estimulação de corrente direta também pode ser fornecida em áreas não corticais do cérebro. Quanto à cognição, o mais interessante nos estudos tem sido a montagem monopolar. Ferrucci et al. (2008) estimulou o cerebelo a mostrar mudanças no desempenho em uma tarefa cognitiva para a memória de trabalho. Entretanto, os desafios para a estimulação nesta área devem ser considerados como a localização dos campos elétricos induzidos.

Por fim, dado o elevado volume de publicações e relatos de caso sobre EMT e ETCC na literatura médica, são muito importantes as sínteses do conhecimento atual, sob a forma de revisões de literatura, meta-análises e sugestões de protocolos uniformizados para novos estudos controlados. Neste trabalho procuramos apresentar contribuições sob a forma de revisão exaustiva da literatura, participação ativa em um trabalho experimental envolvendo ETCC em idosos e condução e relato de casos clínicos relevantes.

11. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS FUTUROS

Os protocolos experimentais desenvolvidos e apresentados nesta Tese poderão ser realizados, no todo em parte, em colaboração da Universidade de Brasília com o *Spaulding Rehabilitation Center* da Universidade de Harvard, E.U.A., que já manifestou interesse nos projetos propostos, através do seu Diretor, o Prof. Dr. Felipe Fregni (Fregni, 2016, comunicação pessoal).

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abramowitz. (2011). Obsessive-compulsive disorder and comorbid mood disorders. In *Clinical Obsessive-Compulsive Disorders in Adults and Children* (pp. 61–70). <https://doi.org/10.1017/CBO9780511973796.006>
- Abramowitz, J. S., Taylor, S., & McKay, D. (2009a). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 374(9688), 491–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60240-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60240-3)
- Abramowitz, & Jacoby, R. J. (2014). Obsessive-Compulsive Disorder in the DSM-5. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 21(3), 221–235. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12076>
- Abramowitz, Taylor, S., & McKay, D. (2009b). Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 374(9688), 491–499. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60240-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60240-3)
- Alencastro, A. S., Borigato, E. M., Rios, I. B., Santos, M. O., Melo, R. C. A., Torres, R. E., ... Brasil-Neto, J. P. (2017). Impairment of the visuo-spatial sketch pad by left prefrontal transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.010>
- Allam, N., Brasil-Neto, J. P., Brandão, P., Weiler, F., De Barros Filho, J., & Tomaz, C. (2007a). Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: Case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65(3 A), 697–699. <https://doi.org/S0004-282X2007000400030> [pii]
- Allam, N., Brasil-Neto, J. P., Brandão, P., Weiler, F., De Barros Filho, J., & Tomaz, C. (2007b). Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: Case report. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. <https://doi.org/S0004-282X2007000400030> [pii]
- Allam, N., Fonte-Boa, P., Tomaz, C., & Brasil-Neto, J. (2005). Lack of effect of botulinum toxin on cortical excitability in patients with cranial dystonia. *Clinical Neuropharmacology*, 28(1), 1–5. <https://doi.org/00002826-200501000-00001> [pii]
- Alonso, P., Pujol, J., Cardoner, N., Benlloch, L., Deus, J., Menchón, J. M., ... Vallejo, J. (2001). Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1143–5. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1143>
- Alonzo, Brassil, J., Taylor, J. L., Martin, D., & Loo, C. K. (2012). Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*, 5(3), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.04.006>
- American Psychiatric Association. (2013). American Psychiatric Association Board of Trustees Approves DSM-5.
- Andrade, C. (2013). Transcranial direct current stimulation for refractory auditory hallucinations in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(11), e1054-8. <https://doi.org/10.4088/JCP.13f08826>
- Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011a). Improving working memory: The effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, 4(2), 84–89. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.06.004>
- Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011b). Improving working memory: The effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.06.004>
- Angelakis, E., Liouta, E., Andreadis, N., Leonardos, A., Ktonas, P., Stavrinou, L. C., ... Sakas, D. E. (2013). Transcranial alternating current stimulation reduces symptoms in intractable idiopathic cervical dystonia: A case study. *Neuroscience Letters*.

- <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.11.007>
- Antal, A., Brepohl, N., Poreisz, C., Boros, K., Csifcsak, G., & Paulus, W. (2008). Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception. *The Clinical Journal of Pain*, 24(1), 56–63. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318157233b>
- Antal, & Paulus, W. (2010). [Transcranial magnetic and direct current stimulation in the therapy of pain]. *Schmerz*, 24(2), 161–166. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0899-x>
- Antal, Terney, D., Kühnl, S., & Paulus, W. (2010). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(5), 890–903. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023>
- Antonenko, D., & Flöel, A. (2016). Non-invasive brain stimulation in neurology: Transcranial direct current stimulation to enhance cognitive functioning. *Nervenarzt*, 1–5. <https://doi.org/10.1007/s00115-016-0115-z>
- Artola, A., & Singer, W. (1993). Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends in Neurosciences*, 16(11), 480–7. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(93\)90081-V](https://doi.org/10.1016/0166-2236(93)90081-V)
- Avanzino, L., & Abbruzzese, G. (2012). How does the cerebellum contribute to the pathophysiology of dystonia? *Basal Ganglia*, 2(4), 231–235. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2012.05.003>
- Barker, Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4)
- Bation, R., Poulet, E., Haesebaert, F., Saoud, M., & Brunelin, J. (2016). Transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 65, 153–157. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.10.001>
- Been, G., Ngo, T. T., Miller, S. M., & Fitzgerald, P. B. (2007). The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.08.001>
- Belmaker, R., & Grisaru, N. (1998). Transcranial magnetic stimulation in mania CONFERENCE ABSTRACT. *11th European College of Neuropsychopharmacology Congress. Paris, France. 31st October - 4th November*. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-00716216>
- Bennabi, D., Nicolier, M., Monnin, J., Tio, G., Pazart, L., Vandell, P., & Haffen, E. (2015). Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1185–1189. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.026>
- Benninger, D. H., Lomarev, M., Lopez, G., Pal, N., Luckenbaugh, D. A., & Hallett, M. (2011). Transcranial direct current stimulation for the treatment of focal hand dystonia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 26(9), 1698–702. <https://doi.org/10.1002/mds.23691>
- Benninger, D. H., Lomarev, M., Lopez, G., Wassermann, E. M., Li, X., Considine, E., & Hallett, M. (2010). Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.202556>
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Hallett, M., Thompson, P. D., Manfredi, M., & Marsden, C. D. (1998). The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/121.7.1195>

- Bikson, M., Datta, A., Rahman, A., & Scaturro, J. (2010). Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: Role of “ return” electrode’s position and size. *Clinical Neurophysiology*, *121*(12), 1976–1978. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.05.020>
- Bikson, Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., ... Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. J., & Redfearn, J. W. T. (1962). Long-lasting Changes in the Level of the Electrical Activity of the Cerebral Cortex produced by Polarizing Currents. *Nature*, *196*, 584–585. <https://doi.org/10.1038/196584a0>
- Binkofski, F., & Buccino, G. (2006). The role of ventral premotor cortex in action execution and action understanding. *Journal of Physiology Paris*, *99*(4–6), 396–405. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.005>
- Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
- Bliss, T. V., & Gardner-Medwin, a R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, *232*(2), 357–374. <https://doi.org/4727084>
- Boechat-Barros, R., & Brasil-Neto, J. (2004a). [Transcranial Magnetic Stimulation in depression: results of bi-weekly treatment]. *Revista Brasileira De Psiquiatria (São Paulo, Brazil: 1999)*, *26*(2), 100–102. <https://doi.org/S1516-44462004000200006>
- Boechat-Barros, R., & Brasil-Neto, J. P. (2004b). Estimulação Magnética Transcraniana na depressão: Resultados obtidos com duas aplicações semanais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *26*(2), 100–102. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000200006>
- Boehringer, A., Macher, K., Dukart, J., Villringer, A., & Pleger, B. (2013). Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates verbal working memory. *Brain Stimul*, *6*(4), 649–653. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.001>
- Boggio. (2006). *Efeitos da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre a memória operacional e controle motor*. Universidade de São Paulo. Retrieved from <http://pesquisa.bvs.br/brasil/resource/pt/pte-48020>
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2006a). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson’s disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *249*(1), 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.062>
- Boggio, P. S., Khoury, L. P., Martins, D. C. S., Martins, O. E. M. S., de Macedo, E. C., & Fregni, F. (2009). Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *80*, 444–447. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.141853>
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M., & Fregni, F. (2008a). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, *15*(10), 1124–30. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x>
- Boggio, Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., ... Priori, A. (2011). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer’s disease. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.006>
- Boggio, Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2006b). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson’s disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *249*(1), 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.062>

- Boggio, Nunes, A., Rigonatti, S. P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 25(2), 123–129.
- Boggio, Rocha, M., Oliveira, M. O., Fecteau, S., Cohen, R. B., Campanhã, C., ... Fregni, F. (2010). Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(8), 992–9. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04638blu>
- Boggio, Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., ... Fregni, F. (2008). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug and Alcohol Dependence*, 92(1–3), 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.06.011>
- Boggio, Zaghi, S., & Fregni, F. (2009a). Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.022>
- Boggio, Zaghi, S., & Fregni, F. (2009b). Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*, 47(1), 212–217. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.022>
- Boggio, Zaghi, S., Lopes, M., & Fregni, F. (2008b). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x>
- Borckardt, J. J., Madan, A., Smith, A. R., Gibert, S., & Cucciare, M. A. W. K. R. (2010). Pain management. *Using Technology to Support Evidence-Based Behavioral Health Practices: A Clinician's Guide.*, 133–150. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc7&NEWS=N&AN=2009-23056-007>
- Borckardt, Bikson, M., Frohman, H., Reeves, S. T., Datta, A., Bansal, V., ... George, M. S. (2012). A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. *Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.07.001>
- Bradnam, L. V., Graetz, L. J., McDonnell, M. N., & Ridding, M. C. (2015). Anodal transcranial direct current stimulation to the cerebellum improves handwriting and cyclic drawing kinematics in focal hand dystonia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00286>
- Brasil-Neto. (2012). Learning, memory, and transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Psychiatry*, 3(SEP). <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00080>
- Brasil-Neto. (2017). Estimulação Magnética Transcraniana - Manual Prático. Retrieved from http://absonline.org/EMTr_sample.pdf
- Brasil-Neto, J. P., Araújo, D., Teixeira, W. A., Araújo, V. P., & Boechat-Barros, R. (2004). Experimental therapy of epilepsy with transcranial magnetic stimulation: Lack of additional benefit with prolonged treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 62(1), 21–25. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2004000100004>
- Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., Panizza, M., Nilsson, J., Roth, B. J., & Hallett, M. (1992). Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 9(1), 132–6. <https://doi.org/10.1097/00004691-199201000-00014>
- Brasil-Neto, J. P., Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1992). Focal transcranial magnetic stimulation and response bias in a forced-choice task. *Journal of*

- Brasil-Neto, Boechat-Barros, R., & da Mota-Silveira, D. A. (2003). The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression at Brasilia University Hospital: preliminary findings. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 61(1), 83–86.
- Brasil-Neto, Fregni, F., Tazoe, T., & Brighina, F. (2016). Motor Cortex Stimulation for Pain Relief: Do Corollary Discharges Play a Role? <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00323>
- Breitner, J. C. S., Welsh, K. A., Gau, B. A., McDonald, W. M., Steffens, D. C., Saunders, A. M., ... Page, W. F. (1995). Alzheimer's Disease in the National Academy of Sciences--National Research Council Registry of Aging Twin Veterans: III. Detection of Cases, Longitudinal Results, and Observations on Twin Concordance. *Archives of Neurology*, 52(8), 763–771. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540320035011>
- Brunoni, A. R., Vanderhasselt, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., Dantas, E. M., Mill, J. G., ... Benseñor, I. M. (2013). Polarity- and valence-dependent effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on heart rate variability and salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 38(1), 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.020>
- Brunoni, Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 14(8), 1133–45. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001690>
- Brunoni, Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11, 1169–1180. <https://doi.org/10.1017/s1461145708009309>
- Brunoni, Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
- Brunoni, Schestatsky, P., Lotufo, P. A., Benseñor, I. M., & Fregni, F. (2014). Comparison of blinding effectiveness between sham tDCS and placebo sertraline in a 6-week major depression randomized clinical trial. *Clinical Neurophysiology*, 125(2), 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.07.020>
- Buttkus, F., Weidenmüller, M., Schneider, S., Jabusch, H. C., Nitsche, M. A., Paulus, W., & Altenmüller, E. (2010). Failure of cathodal direct current stimulation to improve fine motor control in musician's dystonia. *Movement Disorders*, 25(3), 389–393. <https://doi.org/10.1002/mds.22938>
- Bystad, M., Grønli, O., Rasmussen, I. D., Gundersen, N., Nordvang, L., Wang-Iversen, H., ... Antal, A. (2016). Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0180-3>
- Casey, K. L., Lorenz, J., & Minoshima, S. (2003). Insights into the pathophysiology of neuropathic pain through functional brain imaging. *Exp Neurol*, 184 Suppl, S80-8. <https://doi.org/S001448860300390X> [pii]
- Casey, K. L., Morrow, T. J., Lorenz, J., & Minoshima, S. (2001). Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. *Journal of Neurophysiology*, 85(2), 951–959.
- Castillo, Mendonca, M., & Fregni, F. (2014). Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. *Medical Hypotheses*, 83(3), 332–336.

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.06.007>

- Cattaneo, Z., Pisoni, A., & Papagno, C. (2011). Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience*, *183*, 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.03.058>
- Cerruti, C., & Schlaug, G. (2010). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Prefrontal Cortex Enhances Complex Verbal Associative Thought. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(10), 1980–1987. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21143>. Anodal
- Charvet, Kasschau, M., Datta, A., Knotkova, H., Stevens, M. C., Alonzo, A., ... Bikson, M. (2015). Remotely-supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) for clinical trials: guidelines for technology and protocols. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*, 26. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00026>
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *48*(5), 1398–403. <https://doi.org/10.1212/WNL.48.5.1398>
- Cheng, C. P. W., Shan, S. S. M., Mak, A. D. P., Cheng, S. T., Chi, L., Wang, D., & Lan, L. (2015). Would transcranial direct current stimulation (tDCS) enhance the effects of working memory training in older adults with mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *16*, 479.
- Clancy, J. A., Johnson, R., Raw, R., Deuchars, S. A., & Deuchars, J. (2014). Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over the motor cortex increases sympathetic nerve activity. *Brain Stimulation*, *7*(1), 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.08.005>
- Coffman, B., Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014a). Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, *85* Pt 3, 895–908. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.083>
- Coffman, Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014b). Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.083>
- Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., & Grisaru, N. (2004). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Posttraumatic Stress Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *American Journal of Psychiatry*, *161*(3), 515–524. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.515>
- Cohen, Bandinelli, S., Topka, H. R., Fuhr, P., Roth, B. J., & Hallett, M. (1991). Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, *43*(FEBRUARY 1991), 36–50.
- Cohen, Brasil-Neto, J. P., Pascual-Leone, A., & Hallett, M. (1993). Plasticity of cortical motor output organization following deafferentation, cerebral lesions, and skill acquisition. *Advances in Neurology*, *63*, 187–200. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8279304>
- Cohen, Cammarota, A., Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L. G., Brasil-Neto, J. P., ... Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology*, *74*(3), 1037–45. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500130>
- Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H., & Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, *5*(6), 436–452. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(62\)90056-0](https://doi.org/10.1016/0014-4886(62)90056-0)
- Csifcsak, G., & Antal, A. (2012). Non-invasive brain stimulation for relieving acute and chronic pain. *Ideggyogyaszati Szemle*, *65*(5–6), 149–160. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L3652>

- 43666%5Cnhttp://monashdc05.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/MUA/MUL_SERVIC
ES_PAGE?sid=EMBASE&issn=00191442&id=doi:&atitle=Non-
invasive+brain+stimulation+for+relieving+acute+and
- Csifcsak, Antal, A., Hillers, F., Levold, M., Bachmann, C. G., Happe, S., ... Paulus, W. (2009). Modulatory effects of transcranial direct current stimulation on laser-evoked potentials. *Pain Med*, *10*(1), 122–132. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00508.x>
- Czéh, B., Welt, T., Fischer, A. K., Erhardt, A., Schmitt, W., Müller, M. B., ... Keck, M. E. (2002). Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: Effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biological Psychiatry*, *52*(11), 1057–1065. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01457-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01457-9)
- D'Urso, G., Brunoni, A. R., Anastasia, A., Micillo, M., de Bartolomeis, A., & Mantovani, A. (2016). Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Neurocase*, *22*(1), 60–64. <https://doi.org/10.1080/13554794.2015.1045522>
- da Silva, M. C., Conti, C. L., Klauss, J., Alves, L. G., do Nascimento Cavalcante, H. M., Fregni, F., ... Nakamura-Palacios, E. M. (2013). Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *Journal of Physiology Paris*, *107*(6), 493–502. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.07.003>
- Davidson, & Foa, E. B. (1991). Diagnostic issues in posttraumatic stress disorder: Considerations for the DSM-IV. *Journal of Abnormal Psychology*, *100*(3), 346–355. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.100.3.346>
- Davidson, Stein, D. J., Shalev, A. Y., & Yehuda, R. (2004). Posttraumatic stress disorder: acquisition, recognition, course, and treatment. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *16*(2), 135–47. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.2.135>
- de Aguiar, V., Paolazzi, C. L., & Miceli, G. (2015). tDCS in post-stroke aphasia: The role of stimulation parameters, behavioral treatment and patient characteristics. *Cortex*. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.08.015>
- De Raedt, R., Vanderhasselt, M. A., & Baeken, C. (2015). Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: From research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies. *Clinical Psychology Review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.10.006>
- de Vries, M. H., Barth, A. C. R., Maiworm, S., Knecht, S., Zwitserlood, P., & Flöel, A. (2010). Electrical stimulation of Broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(11), 2427–36. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21385>
- de Wit, S. J., van der Werf, Y. D., Mataix-Cols, D., Trujillo, J. P., van Oppen, P., Veltman, D. J., & van den Heuvel, O. A. (2015a). Emotion regulation before and after transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder. *Psychol Med*, *45*(14), 3059–3073. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1017/S0033291715001026>
- de Wit, S. J., van der Werf, Y. D., Mataix-Cols, D., Trujillo, J. P., van Oppen, P., Veltman, D. J., & van den Heuvel, O. A. (2015b). Emotion regulation before and after transcranial magnetic stimulation in obsessive compulsive disorder. *Psychological Medicine*, *45*(14), 3059–3073. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001026>
- Dell-Ben, C. M., & Graeff, F. G. (2009). Panic disorder: Is the PAG involved? *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2009/108135>
- Dell'Osso, B., Camuri, G., Castellano, F., Vecchi, V., Benedetti, M., Bortolussi, S., & Altamura, A. C. (2011). Meta-Review of Metanalytic Studies with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Major Depression. *Clinical Practice*

- and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 7, 167–77. <https://doi.org/10.2174/1745017901107010167>
- Denys, D., Mantione, M., Figeo, M., van den Munckhof, P., Koerselman, F., Westenberg, H., ... Schuurman, R. (2010). Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens for Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(10), 1061. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.122>
- Devanand, D., Sano, M., Tang, M.-X., Taylor, S., Gurland, B. J., Wilder, D., ... Mayeux, R. (1996). Depressed mood in the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Archives of General Psychiatry*, 53, 175–182. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1996.01830020093011>
- Doruk, D., Gray, Z., Bravo, G. L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2014a). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 582, 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.08.043>
- Doruk, Gray, Z., Bravo, G. L., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2014b). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.08.043>
- Dresler, T., Ehliis, A.-C., Plichta, M. M., Richter, M. M., Jabs, B., Lesch, K.-P., & Fallgatter, A. J. (2009). Panic disorder and a possible treatment approach by means of high-frequency rTMS: a case report. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1080/15622970902898147>
- Duquette, M., Roy, M., Leporé, F., Peretz, I., & Rainville, P. (2007). Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion | Mécanismes cérébraux impliqués dans l'interaction entre la douleur et les émotions. *Revue Neurologique*, 163(2), 169–179. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(07\)90388-4](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(07)90388-4)
- Elder, & Taylor, J.-P. (2014). Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? *Alzheimer's Research & Therapy*, 6(5–8), 74. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0074-1>
- Ella, R., Zwanzger, P., Stampfer, R., Preuss, U. W., Müller-Siecheneder, F., Möller, H. J., & Padberg, F. (2002). Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex [4]. *Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n0312d>
- Faber, M., Vanneste, S., Fregni, F., & De Ridder, D. (2012). Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, 5(4), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.09.003>
- Fagius, J., Karhuvaara, S., & Sundlof, G. (1989). The cold pressor test: effects on sympathetic nerve activity in human muscle and skin nerve fascicles. *Acta Physiol Scand.*, 137(3), 325–334.
- Fahn, S. (2011). Classification of movement disorders. *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.23759>
- Feng, W. W., Bowden, M. G., & Kautz, S. (2015). Review of transcranial direct current stimulation in poststroke recovery. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 20(1), 68–77. <https://doi.org/10.1310/tsr2001-68>
- Ferrucci, R., Bocci, T., Cortese, F., Ruggiero, F., & Priori, A. (2016). Cerebellar transcranial direct current stimulation in neurological disease. *Cerebellum & Ataxias*. <https://doi.org/10.1186/s40673-016-0054-2>
- Ferrucci, R., Brunoni, A. R., Parazzini, M., Vergari, M., Rossi, E., Fumagalli, M., ... Priori, A. (2013). Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum*, 12(4), 485–492. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0436-9>

- Ferrucci, R., Cortese, F., Bianchi, M., Pittera, D., Turrone, R., Bocci, T., ... Priori, A. (2016). Cerebellar and Motor Cortical Transcranial Stimulation Decrease Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease. *Cerebellum*, 15(1), 43–47. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0737-x>
- Ferrucci, Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Salvo, B., Giacobuzzi, M., ... Priori, A. (2009). Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.015>
- Ferrucci, Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., ... Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, 71(7), 493–498. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3>
- Ferrucci, & Priori, A. (2014). Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): Motor control, cognition, learning and emotions. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.122>
- Filho, P. R. M., Vercelino, R., Cioato, S. G., Medeiros, L. F., de Oliveira, C., Scarabelot, V. L., ... Torres, I. L. S. (2016). Transcranial direct current stimulation (tDCS) reverts behavioral alterations and brainstem BDNF level increase induced by neuropathic pain model: Long-lasting effect. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.016>
- Filip, P., Lungu, O. V., & Bares, M. (2013a). Dystonia and the cerebellum: A new field of interest in movement disorders? *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.003>
- Filip, P., Lungu, O. V., & Bares, M. (2013b). Dystonia and the cerebellum: A new field of interest in movement disorders? *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.003>
- Fineberg, N. a, Chamberlain, S. R., Hollander, E., Boulougouris, V., & Robbins, T. W. (2011). Translational approaches to obsessive-compulsive disorder: from animal models to clinical treatment. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01422.x>
- Floel, (2014a). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*, 85(Part 3), 934–947. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.098>
- Floel, A. (2014b). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*, 85 Pt 3, 934–947. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.098>
- Flöel, A. (2014). TDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.098>
- Floel, A., Nagorsen, U., Werhahn, K. J., Ravindran, S., Birbaumer, N., Knecht, S., & Cohen, L. G. (2004). Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Annals of Neurology*, 56(2), 206–212. <https://doi.org/10.1002/ana.20170>
- Floel, & Cohen, L. (2010). Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiology of Disease*, 37(2), 243–251. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=19520165%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009660307>
- Food and Drug Administration. (2011). Guidance for Industry and FDA Staff - Class II Special Controls Guidance Document: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems. Retrieved from <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm265269.htm>
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic

- functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.028>
- Fox, & Christoff, K. (2015). Transcranial direct current stimulation to lateral prefrontal cortex could increase meta-awareness of mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(1), 201504686. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504686112>
- Fregni, F., Liebetanz, D., Monte-Silva, K. K., Oliveira, M. B., Santos, A. A., Nitsche, M. A., ... Guedes, R. C. A. (2007). Effects of transcranial direct current stimulation coupled with repetitive electrical stimulation on cortical spreading depression. *Experimental Neurology*, 204(1), 462–466. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.09.019>
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2006). Hand motor recovery after stroke: tuning the orchestra to improve hand motor function. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 19(1), 21–33. <https://doi.org/10.1097/00146965-200603000-00003>
- Fregni, Boggio, P. S., & Brunoni, A. R. (2012). *Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em Neurologia, Reabilitação, Psiquiatria e Neuropsicologia*. (1a edição). São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda.
- Fregni, Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., ... Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1–2), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>
- Fregni, Boggio, P. S., Mansur, C. G., Wagner, T., Ferreira, M. J. L., Lima, M. C., ... Pascual-Leone, A. (2005). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *NeuroReport*, 16(14), 1551–1555. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000177010.44602.5e>
- Fregni, Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., ... Pascual-Leone, A. (2005a). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2334-6>
- Fregni, Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermanpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., ... Pascual-Leone, A. (2005b). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 166(1), 23–30. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2334-6>
- Fregni, Freedman, S., & Pascual-Leone, A. (2007). Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70032-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70032-7)
- Fregni, Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., ... Boggio, P. S. (2006a). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), 3988–3998. <https://doi.org/10.1002/art.22195>
- Fregni, Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., ... Boggio, P. S. (2006b). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), 3988–3998. <https://doi.org/10.1002/art.22195>
- Fregni, Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., ... Bikson, M. (2015). Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 32(1), 22–35. <https://doi.org/10.3109/10601333.2015.980944>
- Fregni, & Pascual-Leone, A. (2005). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression in neurologic disorders. *Current Psychiatry Reports*, 7(5), 381–390. Retrieved

from<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41684186%5Cnhttp://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=15233812&id=doi:&atitle=Transcranial+magnetic+stimulation+for+the+treatment+of+depression+in+neurologic+disorders&s>

- Fregni, & Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology - perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice. Neurology*. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Fregni, Simon, D. K., Wu, A., & Pascual-Leone, A. (2005). Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(12), 1614–1623. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069849>
- Freund, W., Klug, R., Weber, F., Stuber, G., Schmitz, B., & Wunderlich, a P. (2009). Perception and suppression of thermally induced pain: a fMRI study. *Somatosensory & Motor Research*, 26(1), 1–10. <https://doi.org/10.1080/08990220902738243>
- Freund, W., Stuber, G., Wunderlich, A. P., & Schmitz, B. (2007). Cortical correlates of perception and suppression of electrically induced pain. *Somatosensory & Motor Research*, 24(4), 203–212. <https://doi.org/10.1080/08990220701723636>
- Fricke, K., Seeber, a a, Thirugnanasambandam, N., Paulus, W., Nitsche, M. a, & Rothwell, J. C. (2011). Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 105(3), 1141–1149. <https://doi.org/10.1152/jn.00608.2009>
- Fricová, J., Klírová, M., Masopust, V., Novák, T., Vérebová, K., & Rokyta, R. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiological Research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 62 Suppl 1, S125-34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329692>
- Friedman, M. J. M., Marmar, C. R. C., Baker, D. G. D. G., Sikes, C. R. C. R., Farfel, G. M. G., MJ, F., ... GM, F. (2007). Randomized, double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 711–720. <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0508>
- Frucht, S. J. (2014). Focal Task-specific Dystonia-From Early Descriptions to a New, Modern Formulation. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 4, 230–237. <https://doi.org/10.7916/D8VD6WHP>
- Fujiyama, H., Hyde, J., Hinder, M. R., Kim, S. J., McCormack, G. H., Vickers, J. C., & Summers, J. J. (2014). Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(JUN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00115>
- Gabor, C., & Andrea, A. (2012). NON-INVASIVE BRAIN STIMULATION FOR RELIEVING ACUTE AND CHRONIC PAIN. *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE-CLINICAL NEUROSCIENCE*, 65(5–6), 149–160.
- Galea, J. M., Jayaram, G., Ajagbe, L., & Celnik, P. (2009). Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *J Neurosci*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2184-09.2009>
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845–850. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>
- Garcia-Cossio, E., Witkowski, M., Robinson, S. E., Cohen, L. G., Birbaumer, N., & Soekadar, S. R. (2016). Simultaneous transcranial direct current stimulation (tDCS) and whole-head magnetoencephalography (MEG): assessing the impact of tDCS on slow cortical magnetic fields. *NeuroImage*, 140, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.068>
- Gazzaniga, M., Ivry, R., & Mangun, G. (2006). *Neurociência cognitiva: A Biologia da Mente* (2 ed.). Porto Alegre: Artmed.

- George, M. S. (2010). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(11), 1761–1772. <https://doi.org/10.1586/ern.10.95>
- George, M. S., Padberg, F., Schlaepfer, T. E., O’Reardon, J. P., Fitzgerald, P. B., Nahas, Z. H., & Marcolin, M. A. (2009a). Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, posttraumatic stress disorder). *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.001>
- George, M. S., Padberg, F., Schlaepfer, T. E., O’Reardon, J. P., Fitzgerald, P. B., Nahas, Z. H., & Marcolin, M. A. (2009b). Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, posttraumatic stress disorder). *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.001>
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. a, Callahan, A., Ketter, T. a, Basser, P., ... Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14), 1853–1856. <https://doi.org/10.1097/00001756-199510020-00008>
- Gershon, A., Dannon, P. N., & Grunhaus, L. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 835–845. <https://doi.org/10.1097/01.PSYPHR.0000427461.48450.93>
- Geyer, M. A., Krebs-Thomson, K., Braff, D. L., & Swerdlow, N. R. (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: A decade in review. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s002130100811>
- Ghisolfi, E. S., Margis, R., Becker, J., Zanardo, A. P., Strimitzer, I. M., & Lara, D. R. (2004). Impaired P50 sensory gating in post-traumatic stress disorder secondary to urban violence. *International Journal of Psychophysiology*, 51(3), 209–214. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2003.09.002>
- Gijssman, H. J. (2005). Mania After Transcranial Magnetic Stimulation in PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 398. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.398>
- Gilman, R., Schumm, J. a., & Chard, K. M. (2012). Hope as a change mechanism in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 4(3), 270–277. <https://doi.org/10.1037/a0024252>
- Gladwin, T. E., den Uyl, T. E., Fregni, F., & Wiers, R. W. (2012). Enhancement of selective attention by tDCS: Interaction with interference in a Sternberg task. *Neuroscience Letters*, 512(1), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.056>
- Godinho, F., Magnin, M., Frot, M., Perchet, C., & Garcia-Larrea, L. (2006). Emotional modulation of pain: is it the sensation or what we recall? *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(44), 11454–11461. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2260-06.2006>
- Gomes, Brasil-Neto, J., Allam, N., & Rodrigues de Souza, E. (2012a). A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(4), 437–443. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11100242>
- Gomes, Brasil-Neto, J. P., Allam, N., & Rodrigues de Souza, E. (2012b). A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 24, 437–443. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11100242>
- Graeff, F. G., & Del-Ben, C. M. (2008). Neurobiology of panic disorder: From animal models to brain neuroimaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.05.017>

- Greenberg, B. D., George, M. S., Martin, J. D., Benjamin, J., Schlaepfer, T. E., Altemus, M., ... Murphy, D. L. (1997a). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *American Journal of Psychiatry*, *154*(6), 867–869. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167520>
- Greenberg, B. D., George, M. S., Martin, J. D., Benjamin, J., Schlaepfer, T. E., Altemus, M., ... Murphy, D. L. (1997b). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(6), 867–869. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.867>
- Greenberg, B. D., Malone, D. A., Friehs, G. M., Rezai, A. R., Kubu, C. S., Malloy, P. F., ... Rasmussen, S. A. (2006). Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, *31*(11), 2384–2393. <https://doi.org/1301165> [pii] [r10.1038/sj.npp.1301165](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301165)
- Greenberg, B. D., Ziemann, U., Corá-Locatelli, G., Harmon, A., Murphy, D. L., Keel, J. C., & Wassermann, E. M. (2000). Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*, *54*(1), 142–147. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.1.142>
- Grisaru, N., Amir, M., Cohen, H., & Kaplan, Z. (1998a). Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, *44*(1), 52–5. [https://doi.org/S0006-3223\(98\)00016-X](https://doi.org/S0006-3223(98)00016-X) [pii]
- Grisaru, N., Amir, M., Cohen, H., & Kaplan, Z. (1998b). Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: A preliminary study. *Biological Psychiatry*, *44*(1), 52–55. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00016-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00016-X)
- Grisaru, N., Chudakov, B., Yaroslavsky, Y., & Belmaker, R. H. (1998). Transcranial magnetic stimulation in mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*, *155*(11), 1608–1610.
- Groiss, S. J., & Ugawa, Y. (2013). Cerebellum. *Handbook of Clinical Neurology*, *116*, 643–653. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00051-6>
- Günther, F., & Fritsch, S. (2010). neuralnet: Training of Neural Networks. *The R Journal*, *2*(1), 30–38. <https://doi.org/10.1109/SP.2010.25>
- Hallett. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, *406*, 147–150. <https://doi.org/10.1038/35018000>
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hamner, J. W., Villamar, M. F., Fregni, F., & Taylor, J. A. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) and the cardiovascular responses to acute pain in humans. *Clinical Neurophysiology*, *126*(5), 1039–1046. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.019>
- Hanley, C. J., Singh, K. D., & McGonigle, D. J. (2016). Transcranial modulation of brain oscillatory responses: A concurrent tDCS/MEG investigation. *NeuroImage*, *140*, 20–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.021>
- Hansen, N. (2012). Action mechanisms of transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease and memory loss. *Frontiers in Psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00048>
- Harris, & Almerigi, J. B. (2009). Probing the human brain with stimulating electrodes: The story of Roberts Bartholow's (1874) experiment on Mary Rafferty. *Brain and Cognition*, *70*(1), 92–115. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.01.008>
- Hartmann, T., Vandborg, S. K., & Videbech, P. (2011). [Neurobiology of obsessive-compulsive disorder]. *Ugeskrift for Laeger*, *173*(16–17), 1205–7. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-2964-1>
- Hayduk-Costa, G., Drummond, N. M., & Carlsen, A. N. (2013). Anodal tDCS over SMA decreases the probability of withholding an anticipated action. *Behavioural Brain Research*, *257*, 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.09.030>

- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2009). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectrums*, *14*(1 Suppl 1), 13–24. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00080-5](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00080-5)
- Heinrichs, J. H. (2012a). The promises and perils of non-invasive brain stimulation. *International Journal of Law and Psychiatry*, *35*(2), 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2011.12.006>
- Heinrichs, J. H. (2012b). The sensitivity of neuroimaging data. *Neuroethics*, *5*(2), 185–195. <https://doi.org/10.1007/s12152-011-9141-5>
- Hoffman, R. E., & Cavus, I. (2002). Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1093>
- Hofman, a, Ott, a, Breteler, M. M., Bots, M. L., Slooter, a J., van Harskamp, F., ... Grobbee, D. E. (1997). Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*, *349*(9046), 151–154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09328-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09328-2)
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimulation*, *3*(2), 95–118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
- Hoy, K. E., Emonson, M. R. L., Arnold, S. L., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia*, *51*(9), 1777–1784. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.018>
- Hsu, W.-Y., Zanto, T. P., Anguera, J. A., Lin, Y.-Y., & Gazzaley, A. (2015). Delayed enhancement of multitasking performance: Effects of anodal transcranial direct current stimulation on the prefrontal cortex. *Cortex*, *69*, 175–185. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.05.014>
- Huang, Y. Z., & Rothwell, J. C. (2004). The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, *115*(5), 1069–1075. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.026>
- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, *128*(3), 490–499. <https://doi.org/10.1093/brain/awh369>
- Iannone, A., Cruz, A. P. M., Brasil-Neto, J. ., & Boechat-Barros, R. (2016). Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation appear to be safe neuromodulatory techniques useful in the treatment of anxiety disorders and other neuropsychiatric disorders. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *74*(10), 829–835. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160115>
- Inghilleri, M., Conte, A., Frasca, V., Scaldaferrri, N., Gilio, F., Santini, M., ... Berardelli, A. (2006). Altered response to rTMS in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, *117*(1), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.09.016>
- Iyer, Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, *64*(5), 872–875. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9>
- Jaafari, N., Rachid, F., Rotge, J.-Y., Polosan, M., El-Hage, W., Belin, D., ... Pelissolo, A. (2012). Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A review. *World Journal of Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.575177>
- Jansen, J. M., Daams, J. G., Koeter, M. W. J., Veltman, D. J., Van Den Brink, W., & Goudriaan, A. E. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.009>

- Javadi, A. H., & Walsh, V. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation*.
- Javadi, Cheng, P., & Walsh, V. (2012a). Short duration transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates verbal memory. *Brain Stimulation*, 5, 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.003>
- Javadi, Cheng, P., & Walsh, V. (2012b). Short duration transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates verbal memory. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.003>
- Kang, J. I., Kim, C.-H., Namkoong, K., Lee, C.-I., & Kim, S. J. (2009). A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(12), 1645–51. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04500>
- Kang, Kim, Y. K., Sohn, H. M., Cohen, L. G., & Paik, N. J. (2011). Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 29(3), 141–152. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0587>
- Kaptsan, A., Yaroslavsky, Y., Applebaum, J., Belmaker, R. H., & Grisaru, N. (2003). Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: a controlled study. *Bipolar Disorders*, 5(1), 36–9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00003.x>
- Kaski, D., Allum, J. H., Bronstein, A. M., & Dominguez, R. O. (2014). Applying anodal tDCS during tango dancing in a patient with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.043>
- Kaski, D., Dominguez, R. O., Allum, J. H., Islam, a F., & Bronstein, a M. (2014). Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1177/0269215514534277>
- Kim, Y. H., You, S. H., Ko, M. H., Park, J. W., Lee, K. H., Jang, S. H., ... Hallett, M. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*, 37(6), 1471–1476. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221233.55497.51>
- Kimiskidis, V. K., Kugiumtzis, D., Papagiannopoulos, S., & Vlaikidis, N. (2012). Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Modulates Epileptiform Discharges in Patients with Frontal Lobe Epilepsy: a Preliminary EEG-TMS Study. *International Journal of Neural Systems*, 23(1), 121102031948003. <https://doi.org/10.1142/S0129065712500359>
- Kincses, Antal, A., Nitsche, M. A., Bartfai, O., & Paulus, W. (2004). Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia*, 42(1), 113–117. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00124-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00124-6)
- Kincses, Antal, A., Nitsche, M. A., Bártfai, O., & Paulus, W. (2004). Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia*, 42(1), 113–117. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(03\)00124-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(03)00124-6)
- Kivipelto, M., Helkala, E., Laakso, M. P., Hänninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., ... Nissien, A. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's Disease in later life: Longitudinal, population based study. *Bmj*, 322(June), 1447–1451. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7300.1447>
- Klein, T., Magerl, W., Hopf, H. C., Sandkuhler, J., & Treede, R. D. (2004). Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci*, 24(4), 964–971. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1222-03.2004> r24/4/964 [pii]

- Koch, G., Brusa, L., Carrillo, F., Lo Gerfo, E., Torriero, S., Oliveri, M., ... Stanzione, P. (2009). Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology*, *73*(2), 113–119. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ad5387>
- Krause, B., Márquez-Ruiz, J., & Cohen Kadosh, R. (2013). The effect of transcranial direct current stimulation: a role for cortical excitation/inhibition balance? *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*(September), 602. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00602>
- Kregel, K. C., Seals, D. R., & Callister, R. (1992). Sympathetic nervous system activity during skin cooling in humans: relationship to stimulus intensity and pain sensation. *The Journal of Physiology*, *454*, 359–371. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019268>
- Kühn, A. A., Brandt, S. A., Kupsch, A., Trottenberg, T., Brocke, J., Irlbacher, K., ... Meyer, B. U. (2004). Comparison of motor effects following subcortical electrical stimulation through electrodes in the globus pallidus internus and cortical transcranial magnetic stimulation. *Experimental Brain Research*, *155*(1), 48–55. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1707-y>
- Kumar, R., & Chen, R. (1999). Safety of transcranial magnetic stimulation in patients with implanted deep brain stimulators. *Movement Disorders*, *14*(1), 155–193. Retrieved from [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1531-8257\(199901\)14:1%3C157::AID-MDS1027%3E3.0.CO%5Cn2-U/abstract%5Cnpapers2://publication/uuid/E8A245C3-FDF0-4EC9-AD7D-2F27E64B1E41](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1531-8257(199901)14:1%3C157::AID-MDS1027%3E3.0.CO%5Cn2-U/abstract%5Cnpapers2://publication/uuid/E8A245C3-FDF0-4EC9-AD7D-2F27E64B1E41)
- Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2012). Effects of transcranial electrical stimulation on cognition. *Clinical EEG and Neuroscience*, *43*(3), 192–9. <https://doi.org/10.1177/1550059412444975>
- Kuo, Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.117>
- Lapenta, O. M., Valasek, C. A., Brunoni, A. R., & Boggio, P. S. (2014). An ethical discussion of the use of transcranial direct current stimulation for cognitive enhancement in healthy individuals: A fictional case study. *Psychology and Neuroscience*, *7*(2), 175–180. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2014.010>
- Lapenta, Sirve, K., de Macedo, E., Fregni, F., & Boggio, P. (2014). Transcranial direct current stimulation modulates ERP-indexed inhibitory control and reduces food consumption. *Appetite*, *83*, 42–48. Retrieved from <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600093560%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2014.08.005>
- Lauber, C., Nordt, C., Falcato, L., & Rössler, W. (2005). Can a seizure help? The public's attitude toward electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research*, *134*(2), 205–209. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.07.010>
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X)
- Lefaucheur. (2004). Transcranial magnetic stimulation in the management of pain. *Suppl Clin Neurophysiol*, *57*, 737–748. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106677>
- Lefaucheur. (2008). Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *8*(5), 799–808. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.5.799>
- Lefaucheur, J. P. (2006). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin*, *36*(3), 117–124. [https://doi.org/S0987-7053\(06\)00074-8](https://doi.org/S0987-7053(06)00074-8) [pii]r10.1016/j.neucli.2006.08.002
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Keravel, Y., & Nguyen, J. P. (2001). Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport*, *12*(13), 2963–2965. <https://doi.org/10.1097/00001756-200109170-00041>

- Lefaucheur, Andre-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*. [https://doi.org/S1388-2457\(14\)00296-X](https://doi.org/S1388-2457(14)00296-X) [pii]r10.1016/j.clinph.2014.05.021 [doi]
- Lefaucheur, Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
- Lefaucheur et al. (2004). Low-frequency repetitive TMS of premotor cortex can reduce painful axial spasms in generalized secondary dystonia: A pilot study of three patients. *Neurophysiologie Clinique*, 34(3-4), 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2004.07.003>
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F., Boggio, P. S., & Gonçalves, Ó. F. (2013). The effects of cross-hemispheric dorsolateral prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) on task switching. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.006>
- Leite, Gonçalves, O., & Carvalho, S. (2014). Facilitative effects of bi-hemispheric tDCS in cognitive deficits of Parkinson disease patients. *Medical Hypotheses*, 82(2), 138-140. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.11.021>
- Lenz, Kwan, H. C., Dostrovsky, J. O., & Tasker, R. R. (1989). Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Research*, 496(1-2), 357-360. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91088-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91088-3)
- Lenz, Kwan, H. C., Martin, R., Tasker, R., Richardson, R. T., & Dostrovsky, J. O. (1994). Characteristics of somatotopic organization and spontaneous neuronal activity in the region of the thalamic principal sensory nucleus in patients with spinal cord transection. *Journal of Neurophysiology*, 72(4), 1570-1587.
- Li, C.-T., Su, T.-P., Hsieh, J.-C., & Ho, S.-T. (2013). Efficacy and practical issues of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic medically unexplained symptoms of pain. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica: Official Journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*, 51(2), 81-7. <https://doi.org/10.1016/j.aat.2013.06.003>
- Li, Lei, X., Yan, T., Li, H., Huang, B., Li, L., ... Hu, X. (2015). The temporary and accumulated effects of transcranial direct current stimulation for the treatment of advanced Parkinson's disease monkeys. *Scientific Reports*, 5(January), 12178. <https://doi.org/10.1038/srep12178>
- Li, Wang, J., Li, C., & Xiao, Z. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD009083-CD009083. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009083.pub2>
- Liebetanz, D., Koch, R., Mayenfels, S., König, F., Paulus, W., & Nitsche, M. . (2009). Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats. *Neurophysiology*, 120(6), 1161-1167.
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D., & Schlaug, G. (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, 75(24), 2176-2184. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202013a>
- Lippold, O., & Redfearn, J. W. (1964). MENTAL CHANGES RESULTING FROM THE PASSAGE OF SMALL DIRECT CURRENTS THROUGH THE HUMAN BRAIN. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 110, 768-772. <https://doi.org/10.1192/bjp.110.469.768>
- Ljubisavljevic, M., Maxood, K., Bjekic, J., Oommen, J., & Nagelkerke, N. (2016). Long-Term Effects of Repeated Prefrontal Cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Food Craving in Normal and Overweight Young Adults. *Brain Stimulation*, 9(6), 826-833. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.07.002>

- Loftus, A. M., Yalcin, O., Baughman, F. D., Vanman, E. J., & Hagger, M. S. (2015). The impact of transcranial direct current stimulation on inhibitory control in young adults. *Brain and Behavior*, 5(5). <https://doi.org/10.1002/brb3.332>
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-Week, randomised, sham-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 200(1), 52–59. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.097634>
- Looi, C. Y., Duta, M., Brem, A.-K., Huber, S., Nuerk, H.-C., & Cohen Kadosh, R. (2016). Combining brain stimulation and video game to promote long-term transfer of learning and cognitive enhancement. *Scientific Reports*, 6(August 2015), 22003. <https://doi.org/10.1038/srep22003>
- Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: The role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(5), 1079–1091. <https://doi.org/10.1093/brain/awg102>
- Luedtke, K., Rushton, A., Wright, C., Juergens, T. P., Mueller, G., & May, A. (2011). Effectiveness of anodal transcranial direct current stimulation in patients with chronic low back pain: Design, method and protocol for a randomised controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12(1), 290. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-290>
- Lüscher, C., & Malenka, R. C. (2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(6), 1–15. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005710>
- Madeo, G., & Pisani, A. (2017). Pathophysiology of Dystonia. In *Handbook of Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802206-1.00047-7>
- Maeoka, H., Matsuo, A., Hiyamizu, M., Morioka, S., & Ando, H. (2012). Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: A study using electroencephalographic power spectrum analysis. *Neuroscience Letters*, 512(1), 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.037>
- Malenka, R. (1991). The role of postsynaptic calcium in the induction of long-term potentiation. *Molecular Neurobiology*, 5(2–4), 289–295. <https://doi.org/10.1007/BF02935552>
- Mancebo, M. C., Eisen, J. L., Grant, J. E., & Rasmussen, S. A. (2005). Obsessive compulsive personality disorder and obsessive compulsive disorder: Clinical characteristics, diagnostic difficulties, and treatment. *Annals of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.1080/10401230500295305>
- Manenti, R., Brambilla, M., Rosini, S., Orizio, I., Ferrari, C., Borroni, B., & Cotelli, M. (2014). Time up and go task performance improves after transcranial direct current stimulation in patient affected by Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.07.052>
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 9(1), 95–100. <https://doi.org/10.1017/S1461145705005729>
- Mantovani, A., Simpson, H. B., Fallon, B. a, Rossi, S., & Lisanby, S. H. (2010). Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 13(2), 217–227. <https://doi.org/10.1017/S1461145709990435>

- Mantovani, Aly, M., Dagan, Y., Allart, A., & Lisanby, S. H. (2013). Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *Journal of Affective Disorders*, *144*(1–2), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.038>
- Mantovani, Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Olivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of panic disorder (PD) with comorbid major depression. *J Affect Disord*, *102*(1–3), 277–280. [https://doi.org/S0165-0327\(06\)00509-X](https://doi.org/S0165-0327(06)00509-X) [pii]r10.1016/j.jad.2006.11.027
- Marin, M. F., Camprodon, J. A., Dougherty, D. D., & Milad, M. R. (2014). Device-based brain stimulation to augment fear extinction: Implications for ptsd treatment and beyond. In *Depression and Anxiety*. <https://doi.org/10.1002/da.22252>
- Marshall, Beebe, K. L., Oldham, M., & Zaninelli, R. (2001). Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: A fixed-dose, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, *158*(12), 1982–1988. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.12.1982>
- Marshall, Lewis-Fernandez, R., Blanco, C., Simpson, H. B., Lin, S. H., Vermes, D., ... Liebowitz, M. R. (2007). A controlled trial of paroxetine for chronic PTSD, dissociation, and interpersonal problems in mostly minority adults. *Depression and Anxiety*, *24*(2), 77–84. <https://doi.org/10.1002/da.20176>
- Marshall, Mölle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004). Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *Journal of Neuroscience*, *24*(44), 9985–9992. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2725-04.2004>
- Martin, J. L., Barbanoj, M. J., Perez, V., & Sacristan, M. (2003). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, (3), CD003387. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003387>
- Mayr, Baumgartner, C., Zeitlhofer, J., & Deecke, L. (1991). The sensitivity of transcranial cortical magnetic stimulation in detecting pyramidal tract lesions in clinically definite multiple sclerosis. *Neurology*, *41*(4), 566–569. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.4.566>
- McCann, U., Kimbrell, T., Morgan, C., & Et, A. (1998). repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, *55*(3), 276–279. <https://doi.org/10.2460/javma.245.5.484>
- Meinzer, M., Lindenber, R., Antonenko, D., Flaisch, T., & Flöel, A. (2013a). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Temporarily Reverses Age-Associated Cognitive Decline and Functional Brain Activity Changes. *The Journal of Neuroscience*, *33*(30), 12470–12478. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5743-12.2013>
- Meinzer, Antonenko, D., Lindenber, R., Hetzer, S., Ulm, L., Avirame, K., ... Flöel, A. (2012). Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(5), 1859–66. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4812-11.2012>
- Meinzer, Lindenber, R., Antonenko, D., Flaisch, T., & Flöel, A. (2013b). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Temporarily Reverses Age-Associated Cognitive Decline and Functional Brain Activity Changes. *The Journal of Neuroscience*, *33*(30), 12470–12478. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5743-12.2013>
- Meinzer, Lindenber, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Flöel, A. (2014). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(9), 1032–1040. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.159>
- Meinzer, Lindenber, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Flöel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural

- mechanisms. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 11(9), 1032–1040. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.159>
- Mendonca, M. E., Santana, M. B., Baptista, A. F., Datta, A., Bikson, M., Fregni, F., & Araujo, C. P. (2011). Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: Optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *Journal of Pain*, 12(5), 610–617. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.12.015>
- Menzies, L., Achard, S., Chamberlain, S. R., Fineberg, N., Chen, C. H., Del Campo, N., ... Bullmore, E. (2007). Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain*, 130(12), 3223–3236. <https://doi.org/10.1093/brain/awm205>
- Meron, D., Hedger, N., Garner, M., & Baldwin, D. S. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.012>
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). *Classification of Chronic Pain*. IASP. <https://doi.org/10.1002/ana.20394>
- Metuki, N., Sela, T., & Lavidor, M. (2012). Enhancing cognitive control components of insight problems solving by anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.03.002>
- Minhas, P., Datta, A., & Bikson, M. (2011). Cutaneous perception during tDCS: Role of electrode shape and sponge salinity. *Clinical Neurophysiology*, 122(4), 637–638. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.09.023>
- Minichino, A., Bersani, F. S., Bernabei, L., Spagnoli, F., Vergnani, L., Corrado, A., ... Delle Chiaie, R. (2015). Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves visuospatial memory, executive functions, and neurological soft signs in patients with euthymic bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 2265–70. <https://doi.org/10.2147/NDT.S79108>
- Minks, E., Kopickova, M., Marecek, R., Streitova, H., & Bares, M. (2010). Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 154(2), 133–139. Retrieved from http://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-201002-0004_TRANSCRANIAL_MAGNETIC_STIMULATION_OF_THE_CEREBELLUM.php%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20668494
- Mitchell, L. A., MacDonald, R. A. R., & Brodie, E. E. (2004). Temperature and the Cold Pressor Test. *The Journal of Pain*, 5(4), 233–238. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.03.004>
- Moliadze, V., Fritzsche, G., & Antal, A. (2014). Comparing the efficacy of excitatory transcranial stimulation methods measuring motor evoked potentials. *Neural Plasticity*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/837141>
- Mondino, M., Bennabi, D., Poulet, E., Galvao, F., Brunelin, J., & Haffen, E. (2014). Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 15(4), 261–75. <https://doi.org/10.3109/15622975.2013.876514>
- Montenegro, Farinatti, P. de T. V., Fontes, E. B., Soares, P. P. da S., Cunha, F. A. da, Gurgel, J. L., ... Okano, A. H. (2011). Transcranial direct current stimulation influences the cardiac autonomic nervous control. *Neuroscience Letters*, 497(1), 32–36. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.04.019>
- Montenegro, Okano, A., Gurgel, J., Porto, F., Cunha, F., Massaferrri, R., & Farinatti, P. (2015). Motor cortex tDCS does not improve strength performance in healthy subjects. *Motriz. Revista de Educacao Fisica*, 21(2). <https://doi.org/10.1590/S1980-65742015000200009>

- Monti, A., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Ferrucci, R., Mameli, F., Mrakic-Spota, S., ... Priori, A. (2008). Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 451–453. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.135277>
- Monti, A., Ferrucci, R., Fumagalli, M., Mameli, F., Cogiamanian, F., Ardolino, G., & Priori, A. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) and language. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 84(8), 832–42. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302825>
- Mordillo-Mateos, L., Turpin-Fenoll, L., Millán-Pascual, J., Núñez-Pérez, N., Panyavin, I., Gómez-Argüelles, J. M., ... Oliviero, A. (2012). Effects of simultaneous bilateral tDCS of the human motor cortex. *Brain Stimulation*, 5(3), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.05.001>
- Mori, F., Codeca, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., Fiore, S., ... Centonze, D. (2010). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients With Multiple Sclerosis. *Journal of Pain*, 11(5), 436–442. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.08.011>
- Mortimer, J., & Duijn, C. Van. (1991). Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of ...*, 20(2), 28–35. https://doi.org/10.1093/ije/20.Supplement_2.S28
- Mulquiney, P. G., Hoy, K. E., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: Exploring the effect of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex. *Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2384–2389. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.05.009>
- Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., & Cohen, L. G. (2004). Influence of Interhemispheric Interactions on Motor Function in Chronic Stroke. *Annals of Neurology*, 55(3), 400–409. <https://doi.org/10.1002/ana.10848>
- Murphy, D. N., Boggio, P., & Fregni, F. (2009). Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for the treatment of major depression: insights from past and recent clinical studies. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(May), 306–311. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a133f>
- Nalbantoglu, J., Gilfix, B. M., Bertrand, P., Robitaille, Y., Gauthier, S., Rosenblatt, D. S., & Poirier, J. (1994). Predictive value of apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease: Results of an autopsy series and an analysis of several combined studies. *Annals of Neurology*, 36(6), 889–895. <https://doi.org/10.1002/ana.410360614>
- Nardone, R., Bergmann, J., Christova, M., Caleri, F., Tezzon, F., Ladurner, G., ... Golaszewski, S. (2012). Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: A review. *International Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.1155/2012/687909>
- Nardone, R., Höller, Y., Leis, S., Höller, P., Thon, N., Thomschewski, A., ... Trinka, E. (2014). Invasive and non-invasive brain stimulation for treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a review. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 37(1), 19–31. <https://doi.org/10.1179/2045772313Y.0000000140>
- Nauczyciel, C., & Drapier, D. (2012). [Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder]. *Revue Neurologique*, 168(8–9), 655–61. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2012.05.006>
- Nemeroff, C. B., Bremner, J. D., Foa, E. B., Mayberg, H. S., North, C. S., & Stein, M. B. (2006). Posttraumatic stress disorder: A state-of-the-science review. *Journal of Psychiatric Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.07.005>
- Neylan, T. C., Fletcher, D. J., Lenoci, M., McCallin, K., Weiss, D. S., Schoenfeld, F. B., ... Fein, G. (1999). Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder: Reduced auditory

- p50 suppression in combat veterans. *Biological Psychiatry*, 46(12), 1656–1664. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00047-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00047-5)
- Ngernyam, N., Jensen, M., Auvichayapat, N., Punjaruk, W., & Auvichayapat, P. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropathic Pain. *National Institutes of Health*, 3, 1–13. <https://doi.org/10.4172/2167-0846.S3-001>. Transcranial
- Ngernyam, N., Jensen, M. P., Arayawichanon, P., Auvichayapat, N., Tiamkao, S., Janjarasjitt, S., ... Auvichayapat, P. (2015). The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology*, 126(2), 382–390. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.034>
- Nias, D. K. B., & Shapiro, M. B. (1974). The effects of small electrical currents upon depressive symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 125(10), 414–415.
- Nielsen, C. S., Staud, R., & Price, D. D. (2009). Individual Differences in Pain Sensitivity: Measurement, Causation, and Consequences. *Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.09.010>
- Nitsche, M. A., & Fregni, F. (2007). Transcranial direct current stimulation - An adjuvant tool for the treatment of neuropsychiatric diseases? *Current Psychiatry Reviews*, 3(3), 222–232. <https://doi.org/10.2174/157340007781369649>
- Nitsche, M., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., Paulus, W., & Priori, A. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans [1] (multiple letters). *Clinical Neurophysiology*. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00235-9](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00235-9)
- Nitsche, Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., Paulus, W., & Priori, A. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans [1] (multiple letters). *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220–2223. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00235-9](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00235-9)
- Nitsche, Liebetanz, D., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Modulation of cortical excitability in man using transcranial direct current stimulation. *Nervenarzt*, 73(4), 332–335. <https://doi.org/DOI 10.1007/s00115-002-1272-9>
- Nitsche, & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 633–9. https://doi.org/PHY_1055 [pii]
- Nitsche, & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
- Nitsche, Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(4), 619–626. <https://doi.org/10.1162/089892903321662994>
- O’Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & Desouza, L. H. (2011). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 47(2), 309–26. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub2>
- O’Neill, F., Sacco, P., & Nurmikko, T. (2015). Evaluation of a home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment device for chronic pain: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 16(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0710-5>
- Ohn, S. H., Park, C.-I., Yoo, W.-K., Ko, M.-H., Choi, K. P., Kim, G.-M., ... Kim, Y.-H. (2008). Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of

- working memory. *Neuroreport*, 19(1), 43–47.
<https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282f2adfd>
- Olf, M., Polak, A. R., Witteveen, A. B., & Denys, D. (2014). Executive function in posttraumatic stress disorder (PTSD) and the influence of comorbid depression. *Neurobiology of Learning and Memory*. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.01.003>
- Ott, A., Breteler, M. M., van Harskamp, F., Claus, J. J., van der Cammen, T. J., Grobbee, D. E., & Hofman, A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 310(6985), 970–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6985.970>
- Pallanti, S., & Bernardi, S. (2009). Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: a critical review. *Int Clin Psychopharmacol*, 24(4), 163–173. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32832c2639>
- Pallanti, & Grassi, G. (2014). Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder comorbidity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 15(17), 2543–52. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.964208>
- Pallanti, Grassi, G., Sarrecchia, E. D., Cantisani, A., & Pellegrini, M. (2011). Obsessive-compulsive disorder comorbidity: Clinical assessment and therapeutic implications. *Frontiers in Psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00070>
- Palm, U., Padberg, F., & Remi, J. (2015). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in a Patient with PRES and Bipolar Depression. *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie*, 83(8), e11–e13. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1553543>
- Palm, Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Reisinger, E., Baghai, T. C., ... Padberg, F. (2009). Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 10(4 Pt 2), 632–635. <https://doi.org/10.1080/15622970802480905>
- Palm, Reisinger, E., Keeser, D., Kuo, M. F., Pogarell, O., Leicht, G., ... Padberg, F. (2013). Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain Stimulation*, 6(4), 690–5. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.005>
- Palm, Schiller, C., Fintescu, Z., Obermeier, M., Keeser, D., Reisinger, E., ... Padberg, F. (2012). Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*, 5(3), 242–251. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.005>
- Palop, J. J., Chin, J., & Mucke, L. (2006). A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature*, 443(7113), 768–73. <https://doi.org/10.1038/nature05289>
- Palop, J. J., & Mucke, L. (2010). Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nature Neuroscience*, 13(7), 812–8. <https://doi.org/10.1038/nn.2583>
- Park, S. H., Seo, J. H., Kim, Y. H., & Ko, M.-H. (2014). Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *Neuroreport*, 25(2), 122–126. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000080>
- Park, Seo, J.-H., Kim, Y.-H., & Ko, M.-H. (2013). Long-term effects of transcranial direct current stimulation combined with computer-assisted cognitive training in healthy older adults. *Neuroreport*, 1–5. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000080>
- Pascual-Leone, A. (1998). Responses of the thenar muscles to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with incomplete spinal cord injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 65(1), 80–87. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.1.80>

- Pascual-Leone, Nguyet, D., Cohen, L. G., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., & Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology*, *74*(3), 1037–45. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500130>
- Pascual-Leone, Rubio, B., Pallardó, F., & Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, *348*(9022), 233–237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01219-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01219-6)
- Pascual-Leone, Tarazona, F., Keenan, J., Tormos, J. M., Hamilton, R., & Catala, M. D. (1998). Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia*. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(98\)00095-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00095-5)
- Pascual-Leone, Valls-Solé, J., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*, *44*(5), 892–898. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.5.892>
- Pascual-Leone, Valls-Solé, J., Toro, C., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Resetting of essential tremor and postural tremor in Parkinson's disease with transcranial magnetic stimulation. *Muscle & Nerve*, *17*(7), 800–807. <https://doi.org/10.1002/mus.880170716>
- Passione, R. (2004). Italian Psychiatry in an International Context: Ugo Cerletti and the Case of Electroshock. *History of Psychiatry*, *15*(1), 83–104. <https://doi.org/10.1177/0957154X04039347>
- Pathak, V., Sinha, V. K., & Praharaj, S. K. (2015). Efficacy of adjunctive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of right prefrontal cortex in adolescent mania: A randomized sham-controlled study. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *13*(3), 245–249. <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.3.245>
- Paulus. (2003). Transcranial direct current stimulation (tDCS)}. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, *56*, 249–254. [https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70229-6](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70229-6)
- Pereira, J. B., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Martí, M. J., Sala-Llonch, R., Compta, Y., ... Tolosa, E. (2013). Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, *6*(1), 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.01.006>
- Petersen, R. C. (2016). Mild cognitive impairment. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Philip, N. S., Ridout, S. J., Albright, S. E., Sanchez, G., & Carpenter, L. L. (2016). 5-Hz Transcranial Magnetic Stimulation for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression. *Journal of Traumatic Stress*, *29*(1), 93–96. <https://doi.org/10.1002/jts.22065>
- Piccolino, M. (1998). Animal electricity and the birth of electrophysiology: the legacy of Luigi Galvani. *Brain Research Bulletin*, *46*(5), 381–407. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(98\)00026-4](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(98)00026-4)
- Pitman, R. K. (2011). Will reconsolidation blockade offer a novel treatment for posttraumatic stress disorder? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *5*(March), 11. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00011>
- Plow, E. B., Pascual-Leone, A., & Machado, A. (2012). Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, *13*(5), 411–24. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.001>
- Pollack, M. H., & Doyle, A. C. (2003). Treatment of panic disorder: focus on paroxetine. *Psychopharmacol Bull*, *37 Suppl 1*, 53–63.
- Pollack, M. H., & Marzol, P. C. (2000). Panic: course, complications and treatment of panic disorder. *J Psychopharmacol*, *14*(2 Suppl 1), S25-30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888028>

- Pope, P. A., & Miall, R. C. (2012). Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.03.006>
- Poreisz, Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res.Bull.*, 72(4–6), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- Prehn, K., & Flöel, A. (2015). Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(September), 355. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00355>
- Pridmore, S., Oberoi, G., Marcolin, M., & George, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation and chronic pain: current status. *Australas Psychiatry*, 13(3), 258–265. <https://doi.org/APY2197> [pii]r10.1111/j.1440-1665.2005.02197.x
- Prudente, C. N., Hess, E. J., & Jinnah, H. A. (2014). Dystonia as a network disorder: What is the role of the cerebellum? *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.062>
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 28, 166–185.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A., McNamara, J., & White, L. (2001). *Neuroscience. Sunderland (MA): Sinauer Associates.*
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A., McNamara, J., & White, L. (2010). *Neurociências* (4 ed.). Artmed.
- Quartarone, A. (2013). Transcranial magnetic stimulation in dystonia. *Handbook of Clinical Neurology*, 116, 543–553. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00043-7>
- Quartarone, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Morgante, F., Sant'Angelo, A., Romano, M., ... Siebner, H. R. (2005). Homeostatic-like plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain*, 128(8), 1943–1950. <https://doi.org/10.1093/brain/awh527>
- Raimundo, Uribe, C. E., & Brasil-Neto, J. (2012). Lack of clinically detectable acute changes on autonomic or thermoregulatory functions in healthy subjects after transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 5(3), 196–200. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.009>
- Rainville, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin.Neurobiol.*, 12(0959–4388), 195–204.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry Models of Posttraumatic Stress Disorder and Extinction: Human Neuroimaging Research-Past, Present, and Future. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.004>
- Reeber, S. L., Otis, T. S., & Sillitoe, R. V. (2013). New roles for the cerebellum in health and disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7(November), 83. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00083>
- Reis, J., & Fritsch, B. (2011). Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr.Opin.Neurol.*, 24(6), 590–596.
- Reis, Robertson, E. M., Krakauer, J. W., Rothwell, J., Marshall, L., Gerloff, C., ... Cohen, L. G. (2008). Consensus: Can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation? *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.08.001>
- Riley, J. L., Wade, J. B., Myers, C. D., Sheffield, D., Papas, R. K., & Price, D. D. (2002). Racial/ethnic differences in the experience of chronic pain. *Pain*, 100(3), 291–298. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00306-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00306-8)
- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Tufik, S., ... Valle, A. C. (2007). Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in

- fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 7(4), 297–306. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x>
- Rokyta, R., Fricová, J., & Rokyta, R. (2012). Neurostimulation Methods in the Treatment of Chronic Pain. *Physiol. Res*, 61, 23–31. Retrieved from www.biomed.cas.cz/physiolres
- Rollnik, J. D., Wustefeld, S., Dauper, J., Karst, M., Fink, M., Kossev, A., & Dengler, R. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain - a pilot study. *Eur Neurol*, 48(1), 6–10. <https://doi.org/ene48006> [pii]
- Rosenberg, P. B., Mehndiratta, R. B., Mehndiratta, Y. P., Wamer, A., Rosse, R. B., & Balish, M. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(3), 270–6. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.14.3.270>
- Rosset-Llobet, J., Fàbregas-Molas, S., & Pascual-Leone, Á. (2015). Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Neurorehabilitation of Task-Specific Dystonia: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Medical Problems of Performing Artists*, 30(3), 178–184. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84952783972&partnerID=tZOtx3y1>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009a). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.*, 120(12), 2008–2039. [https://doi.org/S1388-2457\(09\)00519-7](https://doi.org/S1388-2457(09)00519-7) [pii];10.1016/j.clinph.2009.08.016 [doi]
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009b). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* [https://doi.org/S1388-2457\(09\)00519-7](https://doi.org/S1388-2457(09)00519-7) [pii];10.1016/j.clinph.2009.08.016 [doi]
- Roth, Y., Levkovitz, Y., Pell, G. S., Ankry, M., & Zangen, A. (2014). Safety and characterization of a novel multi-channel TMS stimulator. *Brain Stimulation*, 7(2), 194–205. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.09.004>
- Saba, G., Rocamora, J. F., Kalalou, K., Benadhira, R., Plaze, M., Lipski, H., & Januel, D. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on therapy in the treatment of mania: a case series of eight patients. *Psychiatry Research*, 128(2), 199–202. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.05.019>
- Sachdev, P. S., Loo, C. K., Mitchell, P. B., McFarquhar, T. F., & Malhi, G. S. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med*, 37(11), 1645–1649. <https://doi.org/S0033291707001092> [pii];10.1017/S0033291707001092
- Sadnicka, A., Hoffland, B. S., Bhatia, K. P., van de Warrenburg, B. P., & Edwards, M. J. (2012). The cerebellum in dystonia - Help or hindrance? *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.027>
- Sakkas, P., Mihalopoulou, P., Mourtzouhou, P., Psarros, C., Masdrakis, V., Politis, A., & Christodoulou, G. N. (2003). Induction of mania by rTMS: Report of two cases. *European Psychiatry*, 18(4), 196–198. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(03\)00048-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(03)00048-8)
- Sandrini, M., Fertoni, A., Cohen, L. G., & Miniussi, C. (2012). Double dissociation of working memory load effects induced by bilateral parietal modulation. *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.011>
- Sandrini, M., Umiltà, C., & Rusconi, E. (2011). The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: A new synthesis of methodological issues. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.06.005>
- Saunders, N., Downham, R., Turman, B., Kropotov, J., Clark, R., Yumash, R., & Szatmary, A. (2015). Working memory training with tDCS improves behavioral and

- neurophysiological symptoms in pilot group with post-traumatic stress disorder (PTSD) and with poor working memory. *Neurocase*, 21(3), 271–278. <https://doi.org/10.1080/13554794.2014.890727>
- Saunders, Strittmatter, W. J., Schmechel, D., George-Hyslop, P. H., Pericak-Vance, M. a, Joo, S. H., ... Alberts, M. J. (1993). Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(8), 1467–1472. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.8.1467>
- Schestatsky, P., Janovik, N., Lobato, M. I., Belmonte-De-Abreu, P., Schestatsky, S., Shiozawa, P., & Fregni, F. (2013). Rapid therapeutic response to anodal tDCS of right dorsolateral prefrontal cortex in acute mania. *Brain Stimulation*. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.008>
- Schestatsky, P., Simis, M., Freeman, R., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2013). Non-invasive brain stimulation and the autonomic nervous system. *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.020>
- Schlaug, G., Renga, V., & Nair, D. (2008). Transcranial direct current stimulation in stroke recovery. *Arch Neurol*, 65(12), 1571–1576. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.12.1571>
- Schmahmann, J. D. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: Personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9142-x>
- Schrader, L. M., Stern, J. M., Fields, T. A., Nuwer, M. R., & Wilson, C. L. (2005). A lack of effect from transcranial magnetic stimulation (TMS) on the vagus nerve stimulator (VNS). *Clin Neurophysiol*, 116(10), 2501–2504. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.06.025>
- Senço, N. M., Huang, Y., D'Urso, G., Parra, L. C., Bikson, M., Mantovani, A., ... Brunoni, A. R. (2015). Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Review of Medical Devices*. <https://doi.org/10.1586/17434440.2015.1037832>
- Shahbabaie, A., Golesorkhi, M., Zamanian, B., Ebrahimipoor, M., Keshvari, F., Nejati, V., ... Ekhtiari, H. (2014). State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 17(10), 1591–8. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000686>
- Shin, L. M., Orr, S. P., Carson, M. a, Rauch, S. L., Macklin, M. L., Lasko, N. B., ... Pitman, R. K. (2004). Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.2.168>
- Shiozawa, P., Enokibara da Silva, M., & Cordiero, Q. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Panic Disorder: A Case Study. *Journal of Depression and Anxiety*. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000158>
- Shiozawa, Da Silva, M. E., Cordeiro, Q., Fregni, F., & Brunoni, A. R. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for catatonic schizophrenia: A case study. *Schizophrenia Research*. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.030>
- Simmons, A. N., Paulus, M. P., Thorp, S. R., Matthews, S. C., Norman, S. B., & Stein, M. B. (2008). Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence. *Biol Psychiatry*, 64(8), 681–690. [https://doi.org/S0006-3223\(08\)00692-6](https://doi.org/S0006-3223(08)00692-6) [pii]r10.1016/j.biopsych.2008.05.027
- Skoog, I., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L. A., Nilsson, L., ... Svanborg, A. (1996). 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 347(0140–6736 (Print)), 1141–1145. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90608-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90608-X)

- Soler, M. D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J. M., Fregni, F., ... Pascual-Leone, a. (2010). Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, *133*(9), 2565–2577. <https://doi.org/10.1093/brain/awq184>
- Sparing, R., Dafotakis, M., Meister, I. G., Thirugnanasambandam, N., & Fink, G. R. (2008). Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation—A transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia*, *46*(1), 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.009>
- Steelman, P. &. (1947). The treatment of focal epilepsy by cortical excision. *Annals of Surgery*, *126*(5), 740. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1803500/>
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, *46*(7), 831–844. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.008>
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci*, *32*, 413–434. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>
- Strobach, T., Antonenko, D., Schindler, T., Flöel, A., & Schubert, T. (2016). Modulation of executive control in the task switching paradigm with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of Psychophysiology*, *30*(2), 55–65. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000155>
- Strobach, T., Soutschek, A., Antonenko, D., Flöel, A., & Schubert, T. (2014). Modulation of executive control in dual tasks with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.12.024>
- Swinnen, S. P. (2002). Intermanual coordination: From behavioural principles to neural-network interactions. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(5), 350–361. <https://doi.org/Doi10.1038/Nrn807>
- Tassinari, C. A., Cincotta, M., Zaccara, G., & Michelucci, R. (2003). Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00004-X)
- Teasell, R. (2014). Stroke Rehabilitation Clinician Handbook: Rehabilitation of Cognitive Impairment Post Stroke. *Stroke Rehabilitation Clinician Handbook*, 1–41. Retrieved from www.ebrsr.com
- Teo, Hoy, K. E., Daskalakis, Z., & Fitzgerald, P. B. (2011). Investigating the role of current strength in tDCS modulation of working memory performance in healthy controls. *Frontiers in Psychiatry*, *2*(JUL). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00045>
- Tergau, F., Naumann, U., Paulus, W., & Steinhoff, B. J. (1999). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet*, *353*(9171), 2209. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01301-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01301-X)
- Topka, Cohen, L. G., Cole, R. a., & Hallett, M. (1991). Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology*, *41*(August), 1276–1283. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.8.1276>
- Tortella, G., Casati, R., Aparicio, L. V, Mantovani, A., Senço, N., D’Urso, G., ... Brunoni, A. R. (2015). Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World J Psychiatry*, *5*(1), 88–102. <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i1.88>
- Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., & Koyama, S. (1991). Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, *52*, 137–139. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1792954
- Tyvaert, L., Houdayer, E., Devanne, H., Monaca, C., Cassim, F., & Derambure, P. (2006). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on dystonia: a clinical

- and pathophysiological approach. *Neurophysiologie Clinique*, 36(3), 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.007>
- Utz, K., Dimova, V., & Oppenlander, K. (2010). Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in *Neuropsychologia*, 48(10), 2789–2810. [https://doi.org/DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002](https://doi.org/DOI%2010.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002)
- Valentino, F., Cosentino, G., Brighina, F., Pozzi, N. G., Sandrini, G., Fierro, B., ... Pacchetti, C. (2014). Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study. *Movement Disorders*. <https://doi.org/10.1002/mds.25897>
- Valle, Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, M., ... Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, shamcontrolled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag*, 2(3), 353–361.
- Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., McShane, L., & Hallett, M. (1994). Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 44(4), 735–41. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.4.735>
- van den Heuvel, O. A., van de Wetering, B. J. M., Veltman, D. J., & Pauls, D. L. (2000). Genetic studies of panic disorder: A review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(10), 756–766.
- Vandermeeren, Y., Jamart, J., & Ossemann, M. (2010). Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neuroscience*, 11(1), 38. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-38>
- Vanneste, S., & De Ridder, D. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS): A new tool for the treatment of tinnitus? In *Textbook of Tinnitus* (pp. 711–715). https://doi.org/10.1007/978-1-60761-145-5_89
- Veltmeyer, M. D., Clark, C. R., McFarlane, A. C., Moores, K. A., Bryant, R. A., & Gordon, E. (2009). Working memory function in post-traumatic stress disorder: An event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1096–1106. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.024>
- Volpato, C., Piccione, F., Cavinato, M., Duzzi, D., Schiff, S., Foscolo, L., & Venneri, a. (2012). Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive–compulsive disorder. *Neurocase*, (May), 1–11. <https://doi.org/10.1080/13554794.2012.667131>
- Wang, Y., Shen, Y., Cao, X., Shan, C., Pan, J., He, H., ... Yuan, T. F. (2016). Transcranial direct current stimulation of the frontal-parietal-temporal area attenuates cue-induced craving for heroin. *Journal of Psychiatric Research*, 79, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.04.001>
- Wang, Bai, Y.-H., Chen, Y.-C., Zhang, R.-G., Wang, H.-H., Zhang, Y.-H., ... Tan, Q.-R. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates anxiety-like behavior and impaired sensorimotor gating in a rat model of post-traumatic stress disorder. *PloS One*, 10(2), e0117189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117189>
- Wang, Peng, Y., Tan, Q. R., Chen, Y. C., Zhang, R. G., Qiao, Y. T., ... Zhang, Z. J. (2010). Quetiapine ameliorates anxiety-like behavior and cognitive impairments in stressed rats: implications for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Physiol Res*, 59(2), 263–271. [https://doi.org/1756 \[pii\]](https://doi.org/1756)
- Wassermann, E. M., & Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112, 1367–77. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00585-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00585-5)

- Wassermann, & Grafman, J. (2005). Recharging cognition with DC brain polarization. *Trends in Cognitive Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.09.001>
- Webster, B. R., Celnik, P. A., & Cohen, L. G. (2006). Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2006.07.008>
- Whiteside, S. P., Port, J. D., & Abramowitz, J. S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.07.001>
- Williams, J. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Interhemispheric Modulation Induced by Cortical Stimulation and Motor Training. *Physical Therapy*, *90*(3), 398–410. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090075>
- Woods, Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., ... Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- World Health Organization. (2006). *Neurological disorders: a public health approach. Neurological disorders: public health challenges*. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.19>
- World Health Organization. (2010). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (International Classification of Diseases)(ICD) 10th Revision - Version:2010. Occupational Health (Vol. 1)*. Retrieved from <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
- Wrigley, P. J., Gustin, S. M., McIndoe, L. N., Chakiath, R. J., Henderson, L. A., & Siddall, P. J. (2013). Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: A randomized controlled trial. *Pain*, *154*(10), 2178–2184. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.045>
- Wu, C. C., Tsai, C. H., Lu, M. K., Chen, C. M., Shen, W. C., & Su, K. P. (2010). Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder with concomitant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.09105426blu>
- Wu, Fregni, F., Simon, D. K., Deblieck, C., & Pascual-Leone, A. (2008). Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *5*(2), 345–61. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2008.02.002>
- Xu, J., Fregni, F., Brody, A. L., & Rahman, A. S. (2013). Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. *Frontiers in Psychiatry*, *4*(SEP). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00112>
- Yoon, E. J., Kim, Y. K., Kim, H. R., Kim, S. E., Lee, Y., & Shin, H. I. (2014). Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabil Neural Repair*, *28*(3), 250–259. <https://doi.org/10.1177/1545968313507632>
- Young, N. A., Sharma, M., & Deogaonkar, M. (2014). Transcranial magnetic stimulation for chronic pain. *Neurosurgery Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2014.07.007>
- Yucel, M., Harrison, B. J., Wood, S. J., Fornito, A., Wellard, R. M., Pujol, J., ... Pantelis, C. (2007). Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(8), 946–955. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.8.946>
- Zaghi, S., Heine, N., & Fregni, F. (2009). Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *Journal of Pain Management*, *2*(3), 339–352.

<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.05.010>

- Zago, Ferrucci, R., Fregni, F., & Priori, A. (2008). Bartholow, Sciamanna, Alberti: Pioneers in the Electrical Stimulation of the Exposed Human Cerebral Cortex. *The Neuroscientist*. <https://doi.org/10.1177/1073858407311101>
- Zimmerman, M., Heise, K. F., Hoppe, J., Cohen, L. G., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2012). Modulation of training by single-session transcranial direct current stimulation to the intact motor cortex enhances motor skill acquisition of the paretic hand. *Stroke*, *43*(8), 2185–2191. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.645382>
- Zittel, S., Helmich, R. C., Demiralay, C., Münchau, A., & Bäumer, T. (2015). Normalization of sensorimotor integration by repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia. *Journal of Neurology*, *262*(8), 1883–1889. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7789-1>
- Zwanzger, P., Minov, C., Ella, R., Schuele, C., Baghai, T., Moeller, H. J., ... Padberg, F. (2002). Transcranial magnetic stimulation for panic. *American Journal of Psychiatry*, *159*(2), 315–316. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.315>
- Zwanzger, P., Minov, C., Ella, R., Schüle, C., Baghai, T., Möller, H.-J., ... Padberg, F. (2002). Transcranial magnetic stimulation for panic. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(2), 315–316. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.2.315-a>
- Zwissler, Sperber, C., Aigeldinger, S., Schindler, S., Kissler, J., & Plewnia, C. (2014). Shaping memory accuracy by left prefrontal transcranial direct current stimulation. *The Journal of Neuroscience*, *34*(11), 4022–4026. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5407-13.2014>