



**Estimulação Transcraniana por Corrente
Contínua combinada com Psicoterapia no
Tratamento da Depressão**
Rui Vieira

UMinho | 2019

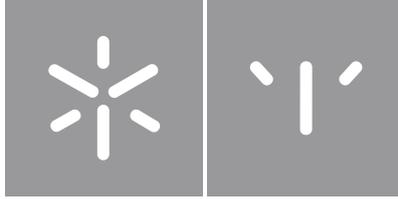


Universidade do Minho
Escola de Psicologia

Rui Filipe de Sousa Vieira

**Estimulação Transcraniana por Corrente
Contínua combinada com Psicoterapia no
Tratamento da Depressão**

junho de 2019



Universidade do Minho

Escola de Psicologia

Rui Filipe de Sousa Vieira

**Estimulação Transcraniana por Corrente
Contínua combinada com Psicoterapia no
Tratamento da Depressão**

Dissertação de Mestrado
Mestrado Integrado em Psicologia

Trabalho realizado sob a orientação da(o)
Professora Doutora Sandra Carvalho
Professor Doutor Jorge Leite

Despacho RT - 31 /2019 - Anexo 3

Declaração a incluir na Tese de Doutoramento (ou equivalente) ou no trabalho de Mestrado

DIREITOS DE AUTOR E CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DO TRABALHO POR TERCEIROS

Este é um trabalho académico que pode ser utilizado por terceiros desde que respeitadas as regras e boas práticas internacionalmente aceites, no que concerne aos direitos de autor e direitos conexos.

Assim, o presente trabalho pode ser utilizado nos termos previstos na licença [abaixo](#) indicada.

Caso o utilizador necessite de permissão para poder fazer um uso do trabalho em condições não previstas no licenciamento indicado, deverá contactar o autor, através do RepositóriUM da Universidade do Minho.

Licença concedida aos utilizadores deste trabalho



Atribuição-NãoComercial-SemDerivações
CC BY-NC-ND

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Agradecimentos

À Prof.^a Doutora Sandra Carvalho e ao Prof. Doutor Jorge Leite pela oportunidade de desenvolver o meu trabalho numa temática que me diz tanto e por, de alguma forma, ter estudado e ajudado a contribuir para o desenvolvimento de novas terapêuticas que, a meu ver, serão extremamente pertinentes no tratamento da Depressão, providenciando resposta ao número imenso de pacientes que vive com esta condição e que não encontra tratamento eficaz. Pela exigência e espírito crítico que permitiu o desenvolvimento de um trabalho melhor. E, por fim, agradecer a autonomia e responsabilidade que depositaram em mim permitindo-me entrar em contacto direto com população clínica, desenvolvendo assim uma perceção holística acerca dos fenómenos que iniciam e mantêm esta condição, através da perspetiva mais importante, a do paciente.

À Patrícia Coelho por me ter aceitado como um dos seus “depressivos” e ter sido sempre incansável e servido, muitas vezes, de assistente pessoal devido à minha incapacidade clínica de me lembrar de coisas. Por sempre se mostrar preocupada com as minhas tarefas mesmo quando super atolada de trabalho. Por ter sido a Psicóloga Clínica não só dos participantes, mas também a minha quando mais precisei! Foste absolutamente incansável. Deus te pague!

Ao Augusto Mendes por todos os seus risos sarcásticos que esboçava quando lhe perguntava alguma dúvida e no seu cérebro lhe corria o pensamento: “ridículo”. Sem esse escárnio, não me teria motivado para aprender mais e procurar ser autónomo no meu trabalho. Mas acima de tudo, por sempre ter mostrado uma paciência de Jó para todas as minhas dúvidas “ridículas” e existenciais. Ao Alberto Lema por ser o engraçadinho, o espanhol que me chamava a mim (vejam só a lata) de espanhol, mas ao mesmo tempo, preocupado e sempre pronto a ajudar, dando conselhos surpreendentemente úteis e empáticos. Aos dois, obrigado por me aturarem e pela ajuda imprescindível que me deram. Apesar de todo esse caruncho no exterior, têm um bom coração.

Aos dois participantes do meu estudo, os quais tive o prazer de conhecer. Todo este trabalho não teria acontecido se não fosse a disponibilidade e motivação que sempre os caracterizaram. Nada me deixa mais feliz do que saber que as suas participações se traduziram num aumento significativo do seu bem-estar. A meu ver, a investigação em Psicologia deve se pautar sempre por este propósito: a melhoria na qualidade de vida das pessoas. E nesse aspeto, acabo o ano com um sentimento enorme de realização pois, de certo modo, o meu trabalho teve um impacto positivo nas suas vidas. E por isso, sublinhar ainda o meu obrigado à Prof.^a Doutora Sandra Carvalho.

Ao Prof. Doutor Óscar Gonçalves por me ter apresentado ao projeto da Prof.^a Sandra, por ser uma inspiração e um modelo a seguir não só na Psicologia mas também na vida, por me ter despertado o interesse para esta área que tanto me apaixona, e por toda a paciência que sempre demonstrou ao longo dos anos disponibilizando-se para reunir comigo para me introduzir ao mundo das Neurociências. Sem o professor, provavelmente teria seguido outro caminho que não este que tanto me realiza.

Aos meus colegas nesta grande viagem, Juliana e Sofia, mas em especial ao Fernando pelo companheirismo, apoio e suporte emocional sempre presente. Espero que a amizade interdistrital que cresceu neste ano se desenvolva e mantenha por muitos mais, até porque ainda temos uma jantarada para fazer em Guimarães.

Ao grupo NEP (*Neurotherapeutics and Experimental Psychopathology*) por me ter acolhido e permitido adquirir tanto conhecimento ao longo de todas as reuniões fazendo com que mudasse a forma como olho e faço ciência.

À minha mãe por ter sido a pessoa que sempre me ouviu e apoiou ao longo de todos estes anos, por ter vivido e sentido comigo os melhores e piores momentos. Ao meu pai por, apesar de longe, sempre fazer questão de estar perto, pelos sacrifícios pessoais que fez para me dar um futuro melhor e pela preocupação e interesse que sempre demonstrou. O meu objetivo sempre foi orgulhar-vos, espero que o tenha alcançado. O culminar desta grande caminhada deve-se, em grande parte, a vocês.

A todos os meus amigos, mas em especial ao Pedro Vila-Chã que, ao longo de todas as nossas sessões de ginásio ouviu as minhas queixas entre repetições, mas mesmo assim mantendo a paciência e escuta ativa. Ao meu Cunhinho, ao meu Prezadinho, ao Jota, ao Rafa, ao Alves, aos Morais. Vocês são a família que eu escolhi e espero que se mantenham por perto até termos o nosso Cul de Sac.

À Filipa, à Diana, à Clara, à Soraia, ao Divaço, ao Teixeira do Interior, Alves, Xandinho, Edu, ao meu bro de praxe Duarte, ao Kevin e a todos os outros, fizeram com que tudo isto tenha sido imensamente bonito. Obrigado por me aturarem e por todo o amor!

Despacho RT - 31 /2019 - Anexo 4

**Declaração a incluir na Tese de Doutoramento (ou equivalente) ou no trabalho de
Mestrado**

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Declaro ter atuado com integridade na elaboração do presente trabalho académico e confirmo que não recorri à prática de plágio nem a qualquer forma de utilização indevida ou falsificação de informações ou resultados em nenhuma das etapas conducente à sua elaboração.

Mais declaro que conheço e que respeitei o Código de Conduta Ética da Universidade do Minho.

Data: 31/05/2019

Assinatura:

Reis Filipe de Sara Vieira

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Combinada com Psicoterapia no Tratamento da Depressão

Resumo

A Perturbação Depressiva Major (PDM) é considerada a principal causa de disfuncionalidade a nível global. Atualmente, as terapêuticas mais comuns para a PDM são a Psicoterapia, a Psicofarmacologia, ou a combinação de ambas. No entanto, uma grande porção de pacientes não beneficia das opções terapêuticas disponíveis. A Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) é uma técnica neuromodulatória não-invasiva que permite a estimulação ou inibição da atividade neuronal espontânea, com eficácia no tratamento da PDM quando aplicada de forma isolada. Para estudar a eficácia do Tratamento Combinado (TC) de ETCC com uma Intervenção Psicológica (IP) foi realizada uma Revisão Sistemática. Apenas 2 artigos sugeriram maior eficácia do TC. Estes partilhavam de algumas comunalidades: a montagem usada, esponjas com área de superfície superior, e maior eficácia do TC foi apenas visível nos *follow-up*. Foi realizado um estudo piloto para testar a eficácia do TC de ETCC com Psicoterapia Cognitivo-Comportamental (PCC). 2 participantes com PDM foram incluídos no estudo. A intervenção teve uma duração de 6 semanas em que foram aplicadas 18 sessões de ETCC e 12 de PCC. Foram reportadas melhorias clinicamente significativas na sintomatologia depressiva, sintomatologia ansiogénica e na satisfação com a vida. Estas melhorias foram mantidas nas avaliações *follow-up*.

Palavras Chave: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; Estudo Piloto; Perturbação Depressiva Major; Psicoterapia Cognitivo-Comportamental; Revisão Sistemática;

Abstract

Major Depressive Disorder (MDD) is the leading cause of disability worldwide. The most common therapeutic options are Psychotherapy, Psychopharmacology, or a combination of both. However, only a small number of MDD patients find these treatments effective in reducing depressive symptoms. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) is a neuromodulatory technique that stimulates or inhibits spontaneous neural activity, effective in the treatment of MDD when applied in an isolated form. We conducted a Systematic Review in order to study the efficacy of the Combined Treatment (CT) of tDCS with a Psychological Intervention (PI). Only 2 studies found CT to be superior to other forms of treatment. Both shared some commonalities: electrode placement, sponges with a larger surface area, and greater efficacy of the CT was only visible on the follow-up. Next, a pilot study was conducted to test the efficacy of CT of tDCS with Cognitive-Behavioral Psychotherapy (CBT). 2 participants with PDM were included in the study. The intervention phase had a duration of 6 weeks, in which were applied 18 tDCS sessions and 12 CBT sessions. Both patients reported clinically significant changes in depressive symptomatology, anxiety and satisfaction with life. These improvements were maintained in the follow-up evaluations.

Keywords: Transcranial Direct Current Stimulation; Cognitive-behavioral Therapy; Major Depressive Disorder; Pilot Study; Systematic Review

Índice

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Combinada com Psicoterapia no Tratamento da Depressão.....	10
Estudo 1	14
Método.....	14
Resultados.....	16
Parâmetros ETCC.....	17
Intervenção Psicológica.....	17
Medicação	17
Avaliação	18
Discussão	18
Estudo 2	21
Método.....	21
Amostra.....	21
Procedimento.....	22
Psicoterapia Cognitivo-Comportamental.....	24
Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC).....	24
Instrumentos de Avaliação.....	26
Análise de Dados.....	27
Resultados.....	28
Resultado Primário	28
Medidas Secundárias.....	29
Follow-ups.....	30
Discussão.....	31
Referências	34

Índice de Figuras

Figura 1. Flowchart representativo do processo de selecção de artigos.....	14
Figura 2. Esquema representativo do procedimento do estudo	23
Figura 3. Esquema da Fase de Intervenção com os respetivos momentos temporais	24
Figura 4. Montagem utilizada: ânodo na área F3 (CPF DL esquerdo), cátodo na área F4 (CPF DL direito)	25
Figura 5. Imagem ilustrativa do processo <i>ramp-in/ramp-out</i>	25
Figura 6. Fórmula do cálculo da Variação Percentual	27

Índice de Tabelas

Tabela 1. Descrição das principais características dos 4 estudos incluídos para análise na presente revisão sistemática.....	14
Tabela 2. Caracterização dos Participantes	23
Tabela 3. Descrição dos resultados por participante e momento de avaliação.....	24
Tabela 4. Valores das melhorias e RCI's de ambos os participantes.....	27
Tabela 5. Médias e Desvios-Padrão dos vários itens nas medidas pré e pós sessões de ETCC da escala VAS	25

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Combinada com Psicoterapia no
Tratamento da Depressão

A Perturbação Depressiva Major (PDM), ou Depressão Unipolar, é uma condição clínica, que se caracteriza por episódios de humor depressivo ou de perda de interesse na maioria das atividades (American Psychiatric Association, 2013). Dependendo do grau de severidade, pode ser altamente incapacitante.

A Organização Mundial de Saúde considera esta condição a principal causa de disfuncionalidade a nível global e uma das condições que mais perdas acarreta (World Health Organization, 2018). Parte do seu impacto advém da sua elevada prevalência. Em 2017, a OMS estimou que 322 milhões de pessoas vivessem com Depressão globalmente. Apesar dos crescentes esforços no desenvolvimento da qualidade dos cuidados de saúde mental, o total de pessoas afectadas por esta condição aumentou 18,4% entre os anos 2005 e 2015 (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2016). A PDM nos seus graus mais severos poderá levar ao suicídio (Cheng, Chen, Chen, Jenkins, 2000). De facto, dados de 2015 apontam para que 788 000 pessoas tenham cometido suicídio globalmente (World Health Organization, 2017). Em Portugal, o fenómeno toma proporções semelhantes visto que a PDM afeta cerca de 7.8% do total da população portuguesa (Almeida & Xavier, 2013) sendo a taxa de suicídio cerca de 8,2% (INE, 2015).

Atualmente, os tratamentos disponíveis mais comuns para a PDM são a psicoterapia, o uso de psicofarmacologia, ou a combinação de ambos. Apesar do vasto desenvolvimento da psicofarmacologia, este método de intervenção ainda não possui a eficácia que seria desejada. Apenas 30% dos pacientes tratados com SSRIs (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*), apresentam uma remissão total de sintomas (Trivedi *et al.*, 2006). Para além disto, os fármacos antidepressivos produzem vários efeitos secundários e a redução dos sintomas demora várias semanas a surgir após a primeira toma da medicação (Baghai, Möller & Rupprecht, 2006). Adicionalmente, quando os fármacos antidepressivos são comparados com placebos ativos que imitam os efeitos secundários dos anteriores, os seus níveis de eficácia são muito semelhantes (Moncrieff, Wessely, & Hardy, 2004). Adicionalmente, apenas 18% do total de pacientes tratados única e exclusivamente com SSRIs se mantém em estado de remissão a longo-prazo, sendo que, esta percentagem aumenta para 40% quando os pacientes recebem tratamento concomitante de Psicoterapia Cognitivo-Comportamental

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

(PCC) (Peselow, Tobia, Karamians, Pizano & IsHak, 2014). Há também um aumento do tempo entre episódios em pacientes que apresentam recidiva e são tratados com PCC (Peselow, Tobia, Karamians, Pizano & IsHak, 2014).

A PCC, é um dos modelos psicoterapêuticos mais amplamente estudados e com maior evidência empírica da sua eficácia (Hofmann, Asnaani, Vonk, Sawyer, & Fang, 2012). O modelo foi inicialmente proposto por Beck (1970) e Ellis (1962) e postula que os problemas comportamentais e as dificuldades emocionais são gerados e mantidos por cognições desadaptativas. A PCC pode ser tão eficaz quanto a psicofarmacologia no tratamento inicial da PDM moderada a severa (DeRubeis *et al.*, 2005), sendo também eficaz em sujeitos com depressões resistentes ao tratamento farmacológico (Ijaz *et al.*, 2018), mantendo os seus resultados a longo-prazo (Wiles *et al.*, 2016). Adicionalmente, em pacientes com Depressão moderada a severa, os efeitos positivos da terapia mantêm-se após término da mesma, sendo que os resultados são equivalentes aos de pacientes em que é mantida a medicação antidepressiva (Hollon *et al.*, 2005).

No entanto, a eficácia da PCC em depressões muito severas é bastante reduzida quando comparada com psicofarmacologia e até outros tipos de psicoterapia (Elkin *et al.*, 1995). Uma recente meta-análise realizada por Cuijpers e colaboradores (2013) afirma que os efeitos deste tipo de terapia poderão ter sido sobrestimados pela comunidade científica.

Torna-se portanto crucial o desenvolvimento de novas terapêuticas dado que um elevado número de pacientes não beneficia dos tratamentos atualmente disponíveis. De facto, a literatura mostra que apenas uma pequena percentagem de pacientes recebe tratamento adequado em dose e/ou duração (Kessler *et al.*, 2003). Do pequeno grupo de pacientes que são tratados adequadamente, aproximadamente 30% dos mesmos não alcançam remissão dos sintomas (Rush *et al.*, 2008). Adicionalmente, quando a remissão é alcançada, cerca de 3 em cada 4 pacientes irá a reexperienciar um episódio depressivo (Peselow, Tobia, Karamians, Pizano & IsHak, 2014). Deste modo, as terapêuticas atuais evidenciam uma eficácia bastante limitada deixando um número considerável de pacientes sem resposta para a sua condição.

A ETCC (Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua) tem emergido como uma alternativa de combinação às terapêuticas existentes para o tratamento da PDM. A ETCC é uma técnica neuromodulatória não-invasiva que através da aplicação de corrente elétrica de baixa intensidade diretamente sobre áreas corticais, consegue estimular ou inibir a atividade neuronal espontânea, sem

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

despoletar potenciais de ação (Brunoni *et al.*, 2012). Esta aplicação de corrente é realizada através de, pelo menos, dois elétrodos, um ânodo (positivo) e um cátodo (negativo), sendo que um será obrigatoriamente posicionado no escalpe, enquanto que o outro poderá ser colocado no escalpe ou numa outra área extra-encefálica (Brunoni, Ferruci, Fregni, Boggio, & Priori, 2012). Constitui-se numa técnica segura visto que os seus efeitos secundários são suaves, benignos e de curta duração. A ETCC é um método relativamente simples de usar e os seus custos de aplicação são reduzidos (Fregni *et al.*, 2015).

A colocação dos elétrodos varia conforme as áreas cerebrais que se creem estar disfuncionais na patologia em questão. Desta forma, cada protocolo é preparado em função de um racional terapêutico que tem por base evidencia de alterações neuronais mediante correlatos de Eletroencefalografia (EEG) e Ressonância Magnética Funcional (fMRI). Na PDM, diversa literatura se dedicou ao estudo dos seus correlatos neuronais.

O Córtex Pré-Frontal (CPF) e a Amígdala parecem ser as áreas cerebrais com maior impacto na PDM (Murray, Wise, & Drevets, 2011). Em particular, sujeitos deprimidos apresentam uma alteração nos padrões de funcionamento do córtex frontal medial e orbital quando expostos a estímulos emocionais, assim como em tarefas de processamento de recompensas (Drevets, Price, & Furey, 2008; Drevets, 2007). Relativamente à amígdala, dados parecem sugerir que sujeitos deprimidos exibem um viés de processamento de informação caracterizado por uma potenciação negativa e uma atenuação positiva (Suslow *et al.*, 2010).

No CPF, a literatura aponta para a existência de duas sub-regiões particularmente envolvidas no desenvolvimento e manutenção da PDM: o Córtex Pré-Frontal Dorsolateral (CPF DL) e o Córtex Pré-Frontal Ventromedial (CPF VM) (Koenigs & Grafman, 2009). O CPF VM é responsável pelo processamento de recompensas e pela tomada de decisão baseada em valor, pela produção e regulação de emoção negativa, e por processos de cognição social e de auto-relevância (Hiser & Koenigs, 2017). O CPF DL está associado a funções executivas, nomeadamente à memória de trabalho (Curtis & D'Esposito, 2003), a processos atencionais *top-down* (Vanderhasselt *et al.*, 2006), e ao controlo cognitivo adaptativo (Gbadeyan, McMahon, Steinhaus, & Meinzer, 2016). Indivíduos com PDM apresentam uma hiperactivação do CPF VM e uma hipoactivação do CPF DL, sendo que este padrão se reverte durante a remissão dos sintomas (Koenigs & Grafman, 2009). Estes dados são

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

corroborados por estudos realizados em sujeitos com lesões cerebrais focais nas regiões em questão (Koenigs *et al.*, 2008).

Estudos realizados com recurso a eletroencefalografia (EEG) apontam ainda para um desequilíbrio inter-hemisférico no CPF em pacientes com Depressão, especialmente ao nível das ondas alfa (aumento do poder de alfa no hemisfério direito por comparação com o hemisfério esquerdo) (Fingelkurts *et al.*, 2006). Esta assimetria foi encontrada em sujeitos sem história prévia de Depressão mas com maior vulnerabilidade cognitiva para o desenvolvimento desta condição (Nusslock *et al.*, 2011). Adicionalmente, estes indivíduos exibem uma maior probabilidade de desenvolverem um episódio depressivo (Nusslock *et al.*, 2011). Esta assimetria foi também verificada em indivíduos com PDM (Stewart, Coan, Towers, & Allen, 2014) e corroborada por dados provenientes de imagiologia estrutural. Nestes pacientes, o volume do CPFDL esquerdo era significativamente inferior ao CPFDL direito, sendo que a assimetria se correlacionou positivamente com a severidade dos sintomas (Liu *et al.*, 2016). No entanto, o uso desta assimetria como biomarcador de diagnóstico para a PDM deve ser usada com precaução, dada a heterogeneidade de resultados encontrados na literatura (van der Vinne, Vollebregt, van Putten, & Arns, 2017).

Posto isto, a aplicação da ETCC baseia-se no pressuposto de que pacientes deprimidos poderão beneficiar de uma intervenção que afeta este potencial desequilíbrio inter-hemisférico frontal - uma hipoactivação do CPFDL esquerdo e uma hiperactivação no CPFDL direito (Brunoni *et al.*, 2010). Vários estudos têm mostrado resultados promissores da eficácia da ETCC no tratamento da Depressão (Loo *et al.*, 2012; Brunoni *et al.*, 2014; Segrave, Arnold, Hoy, & Fitzgerald, 2014)

O primeiro destes estudos foi realizado por Fregni e colaboradores (2006). Neste estudo randomizado, controlado e duplo-cego, os autores realizaram 5 sessões de estimulação com a duração de 20 minutos cada sessão, em que o eléctrodo anodal foi colocado no CPFDL esquerdo e o eléctrodo catodal na área supraorbital contralateral. Um total de 10 participantes foi distribuído aleatoriamente por dois grupos: estimulação ativa ou placebo (ETCC *sham*). Todos os participantes alocados ao grupo de estimulação ativa apresentaram uma redução sintomática significativa, sendo que no grupo placebo não foi encontrada qualquer resposta. Boggio e colaboradores (2008) sugeriram que a ETCC é uma técnica promissora na redução da sintomatologia depressiva, e com resultados que se estenderam até pelo menos 30 dias após a última sessão de estimulação. Adicionalmente, os autores concluíram que a eficácia do tratamento resultou da estimulação específica do CPFDL esquerdo dado que apenas

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

o grupo estimulado nesta área reportou redução de sintomatologia. Loo e colaboradores (2012) aplicaram ETCC a participantes com Perturbação Depressiva Unipolar e Bipolar e, na sua maioria, a receber tratamento psicofarmacológico. A aplicação foi realizada com 15 sessões diárias de estimulação a 2mA, com duração de 20 minutos. O grupo alocado à estimulação ativa reportou uma melhoria significativamente superior à reportada pelo grupo placebo.

Brunoni e colaboradores (2013) combinaram o tratamento de ETCC com Sertralina, um fármaco antidepressivo, em pacientes com PDM. A montagem consistiu na colocação do ânodo no CPFDL esquerdo e o cátodo no CPFDL direito com o intento de diminuir o desequilíbrio frontal inter-hemisférico. O tratamento combinado produziu um efeito sinérgico. Ou seja, o tratamento combinado produziu resultados superiores aos tratamentos aplicados de forma isolada ou placebo (i.e., Sertralina combinada com *sham* ETCC; fármaco placebo combinado com ETCC ativa e ETCC *sham* e fármaco placebo). Adicionalmente, o efeito da ETCC aplicada de forma isolada foi superior ao do fármaco aplicado de forma isolada. Este estudo veio demonstrar a importância de testar a combinação de ETCC com outras terapias convencionais.

Apesar de diversos estudos se terem dedicado à investigação da eficácia da ETCC de forma isolada ou combinada com psicofarmacologia antidepressiva, até à data, pouca atenção foi dirigida ao estudo da eficácia da ETCC combinada com Psicoterapia, e em especial com PCC.

Desta forma, a presente dissertação de mestrado está organizada em duas partes: estudo 1 – que consiste numa revisão da literatura acerca dos efeitos da ETCC combinada com uma Intervenção Psicológica ou Neurocognitiva; e estudo 2 – onde se apresentam e discutem os resultados de um estudo preliminar que avaliou os efeitos combinados de ETCC ativa combinada com Psicoterapia Cognitivo-Comportamental em dois pacientes com PDM. Este estudo insere-se no âmbito de um projeto financiado pela FCT – ensaio clínico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo que testa os efeitos da aplicação de PCC combinada com ETCC ativa versus PCC combinada com ETCC *sham*. São ainda estudados os correlatos neuronais da PDM e os efeitos das terapias nesses correlatos a curto, médio e longo prazo.

Estudo 1

Método

Foram utilizadas 3 bases de dados para a realização da revisão sistemática aqui apresentada: *PubMed*, *PsycInfo* e *Scopus*. Para a pesquisa, foram utilizadas várias combinações com as seguintes palavras-chave: tDCS, “*Transcranial Direct Current Stimulation*”, “*Major Depressive Disorder*”, *Depression*, “*Psychological Intervention*”, “*Cognitive Behavioral Therapy*”, *Psychotherapy*” e “*Cognitive Therapy*”. Os termos foram procurados em *All fields*, à exceção da base de dados *Scopus*, que permite uma pesquisa através do Título, *Abstract* e *Keyword*, simultaneamente. A pesquisa foi efetuada entre o período de Janeiro de 2019 e Março do mesmo ano.

No total, foram identificados 1009 artigos científicos que foram posteriormente analisados individualmente por dois investigadores. A primeira análise consistiu na leitura do título e *abstract* para a seleção de artigos congruentes com os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

O *Flowchart* representativo do processo de exclusão de artigos está apresentado na Fig. 1.

O objetivo da revisão constituiu-se na identificação de estudos randomizados e duplo-cegos que investigassem o efeito da ETCC quando combinada com uma Intervenção Psicológica, em pacientes com Perturbação Depressiva Major. Foram excluídos estudos que não possuíam grupo de controlo e estudos de caso. Adicionalmente, foram excluídos artigos na forma de respostas ou comentários a outros estudos, *abstracts* ou *posters* para conferências, estudos que utilizavam animais e estudos com recurso a uma terapia combinada entre ETCC e Psicofarmacologia.

No total, 116 participantes participaram nos 4 estudos incluídos para análise.

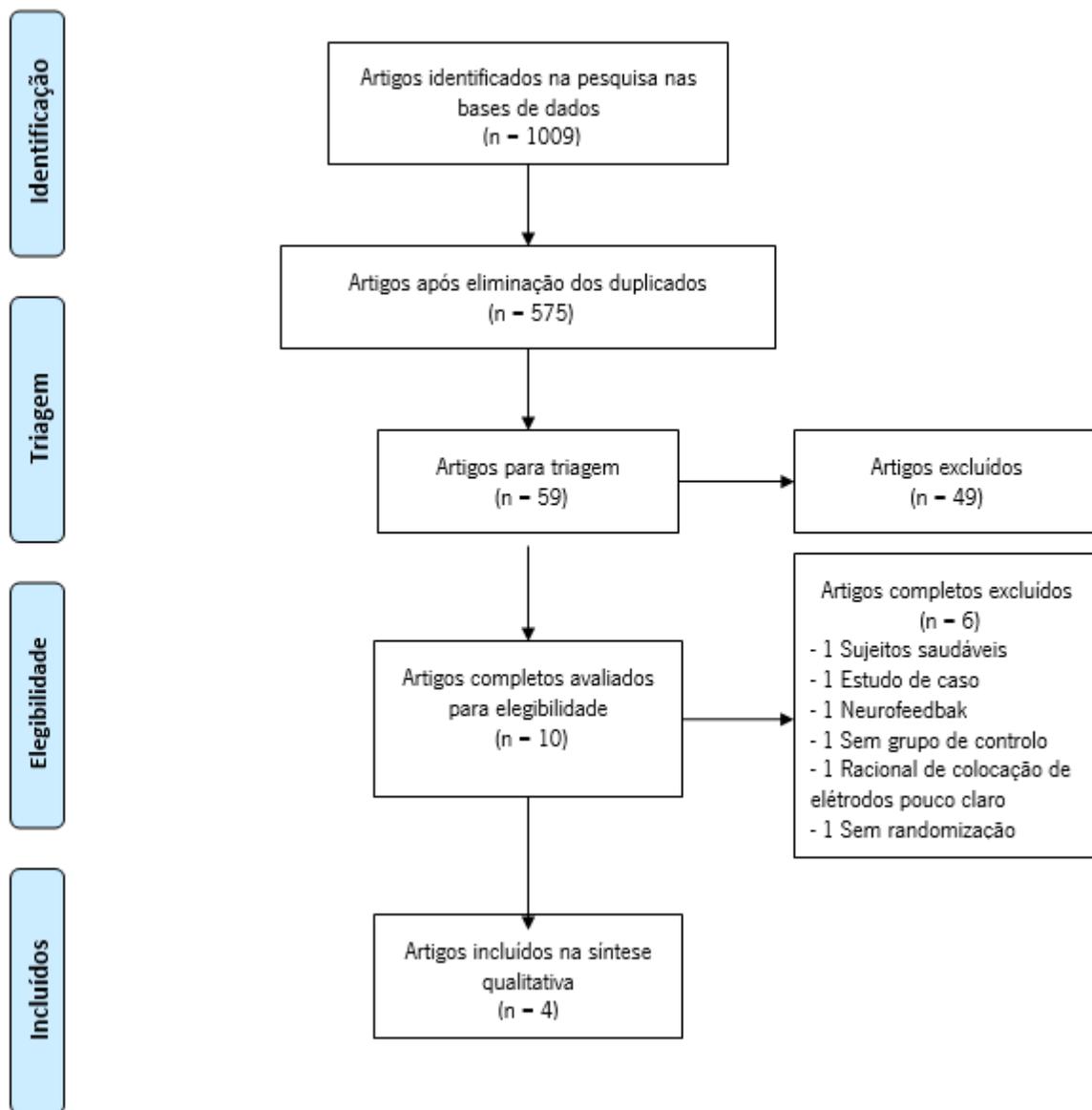


Figura 1. Flowchart representativo do processo de selecção de artigos

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

Resultados

Tabela 1

Descrição das principais características dos 4 estudos incluídos para análise na presente revisão sistemática. (TCC: Terapia de Controlo Cognitivo; ETCC: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; STPP: Psicoterapia Psicodinâmica Breve; PDM: Perturbação Depressiva Major; PIN-CODES: Psychological Intervention Combined with Direct Electrical Stimulation)

Autores	Amostra	Colocação de Eléctrodos	Número de sessões de ETCC	Intensidade da Estimulação	Intervenção Psicológica	Grupos	Psicofarmacologia	Resultados Principais
Segrave, Arnold & Fitzgerald, 2014	27 com PDM	Ânodo no F3, Cátodo na área Contralateral Supraorbital	5 sessões diárias consecutivas	2 mA durante 24 minutos	TCC – Versão modificada da <i>Wells Attentional Training</i> (WAT) e versão adaptativa da <i>Paced Serial Addition Task</i> (PASAT)	ETCC activa + TCC, ETCC placebo + TCC, ETCC activa + TCC placebo	SSRI (<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>), SNRI (<i>Selective Noradrenalin Reuptake Inhibitors</i>), TCA (<i>Tricyclic Antidepressant</i>), SNRI + TeCA (<i>Tetracyclic Medication</i>), SSRI + TCS, Modafinil	Apenas os participantes do grupo de tratamento combinado evidenciaram melhorias no follow-up à 3ª semana
Brunoni <i>et al.</i> , 2014	37 com PDM	Ânodo no F3, Cátodo no F4	10 sessões diárias consecutivas	2 mA durante 30 minutos	TCC – Versão Modificada da PASAT	ETCC activa + TCC, ETCC placebo + TCC	SSRI, SNRI, Benzodiazepinas	Melhoria em ambos os grupos, potenciação da TCC pela ETCC encontrada em indivíduos mais velhos
Vanderhasselt <i>et al.</i> , 2015	37 com PDM	Ânodo no F3, Cátodo no F4	10 sessões diárias consecutivas	2mA durante 30 minutos	PASAT	PASAT + , ETCC placebo + TCC, PASAT + ETCC activa	SSRI, SNRI, Benzodiazepinas (máximo 20mg/day)	A ruminação reduziu em todos os grupos e esta redução relacionou-se com a melhoria na memória de trabalho. A ETCC não acrescentou qualquer valor à intervenção
Nejati, Salehinejad, Shahidi, & Abedin, 2017	16 com PDM	Ânodo no F3, Cátodo na área Contralateral Supraorbital	10 sessões duas vezes por semana, com um intervalo inter-sessões de 72 horas	2mA durante 20 minutos	Psicoterapia Psicodinâmica Breve (STPP)	ETCC apenas, STPP apenas, PIN-CODES, grupo de Controlo		Todas as intervenções melhoraram a sintomatologia depressiva, sendo que o grupo de tratamento combinado teve o maior tamanho de efeito

A Tabela 1. apresenta os artigos incluídos na análise e as suas principais características.

Parâmetros ETCC

Foi encontrada heterogeneidade relativamente aos parâmetros usados nas sessões de ETCC. As colocações de elétrodos dividiram-se por duas montagens: 2 estudos colocaram o elétrodo anodal na zona F3 e o catodal na zona Supraorbital Contralateral (Nejati, Salehinejad, Shahidi, & Abedin, 2017; Segrave *et al.*, 2014), enquanto que os restantes 2 estudos utilizaram a montagem bifrontal que consiste na colocação do ânodo na zona F3 e o cátodo na zona F4 (Brunoni *et al.*, 2014; Vanderhasselt *et al.*, 2015). Relativamente à duração da estimulação, apenas Segrave, Arnold, Hoy e Fitzgerald (2014) utilizaram 5 sessões de estimulação, sendo que os restantes realizaram 10. À exceção de Nejati, Salehinejad, Shahidi, e Abedin (2017) que utilizaram um intervalo inter-sessões de 72 horas, todos os outros autores realizaram as sessões de ETCC diariamente (usualmente de segunda-feira a sexta-feira). A intensidade de corrente foi o único parâmetro em que foi encontrada homogeneidade entre os estudos, tendo os autores optado por uma intensidade de corrente de 2 mA. No entanto, a duração das sessões variou entre 20 e 30 minutos. O tamanho das esponjas utilizadas para introdução dos elétrodos variou, entre 25 cm² (Brunoni *et al.*, 2014; Vanderhasselt *et al.*, 2015) e 35 cm² (Segrave, Arnold, Hoy, & Fitzgerald, 2014; Nejati, Salehinejad, Shahidi, & Abedin, 2017). Não foram reportados efeitos adversos consequentes da estimulação elétrica em nenhum dos estudos.

Intervenção Psicológica

De acordo com a Intervenção Psicológica usada, os estudos dividiram-se em duas abordagens. Apenas um estudo utilizou um modelo psicoterapêutico convencional (Psicoterapia Psicodinâmica Breve) (Nejati *et al.*, 2017) tendo os restantes autores optado pelo Treino de Controlo Cognitivo (Brunoni *et al.*, 2014; Segrave *et al.*, 2014; Vanderhasselt *et al.*, 2015).

Dos 4 estudos analisados, apenas 2 concluíram que a ETCC aumentou a eficácia do tratamento à qual foi combinada (Nejati *et al.*, 2017; Segrave *et al.*, 2014).

Medicação

Apenas os participantes do estudo de Nejati e colaboradores (2017) não estavam sob qualquer tipo de medicação aquando da realização do estudo. Os participantes no estudo de Segrave e colaboradores (2014) não se encontravam medicados com benzodiazepinas, estabilizadores de humor e antipsicóticos. Brunoni e colaboradores (2014) excluíram participantes medicados com

antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos. Brunoni e colaboradores (2014) e Vanderhasselt e colaboradores (2015) limitaram o uso de Benzodiazepinas a um máximo de 20 mg por dia.

Avaliação

Foram vários os instrumentos utilizados para avaliação da intensidade da sintomatologia depressiva, nomeadamente a MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), HAM-D (*Hamilton Depression Rating Scale*), BDI-II (*Beck Depression Inventory – 2nd edition*), SCL-90-R (*The Symptom Checklist 90-R*) e *Ruminative Responses Scale*.

Nejati e colaboradores (2017) realizaram avaliações 1 mês antes da Intervenção, imediatamente antes e após a Intervenção, e 1 mês depois da mesma. Brunoni e colaboradores (2014) realizaram a avaliação de linha de base, na semana 2 (após fim de intervenção) e 4. Vanderhasselt e colaboradores (2015) realizaram avaliações pré e pós-intervenção. Segrave e colaboradores (2014) realizaram a avaliação de linha de base, 5 dias após o início do tratamento e 3 semanas depois do fim do mesmo.

Discussão

A presente Revisão Sistemática teve como objetivo analisar a literatura produzida que testasse a eficácia do tratamento combinado de ETCC com uma Intervenção Psicológica.

3 artigos dedicaram-se ao estudo da eficácia da ETCC combinada com Treino de Controlo Cognitivo (TCC) (Brunoni *et al.*, 2014; Vanderhasselt *et al.*, 2015; Segrave, Arnold, Hoy, & Fitzgerald, 2014)

O TCC é uma terapia desenvolvida para o tratamento da Depressão e constitui-se numa terapia neurocomportamental que se dirige especificamente aos mecanismos neurobiológicos responsáveis pelo desenvolvimento de uma determinada perturbação psicológica (Siegle *et al.*, 2007). A TCC constitui-se numa terapia focal, destinada à ativação do CPF através da performance em tarefas de funções executivas (memória de trabalho e atenção seletiva), apresentando ótimos resultados no tratamento da Depressão (Wells, 2000; Siegle, Ghinasi, & Thase, 2007).

Dos 3 estudos que utilizaram o TCC, apenas Segrave e colaboradores (2014) encontraram evidência para uma maior eficácia do TCC quando combinado com ETCC. Os autores basearam o uso da TCC na premissa de que a ETCC produz efeitos mais significativos quando aplicada a uma área cerebral ativada, ao invés de uma área cerebral em repouso (Andrews, Hoy, Enticott, Daskalakis, & Fitzgerald, 2011). De facto, apesar dos autores terem verificado uma redução na intensidade da

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

sintomatologia depressiva logo após as 5 sessões de estimulação em todos os grupos, apenas os participantes alocados ao grupo de tratamento combinado apresentaram uma manutenção dos resultados na avaliação de seguimento.

Brunoni *et al.* (2014) e Vanderhasselt (2015) partiram da mesma premissa para a realização dos seus estudos. A aplicação de ETCC melhora a performance em tarefas de memória de trabalho (Brunoni & Vanderhasselt, 2014) e, dado que, a TCC é constituída por tarefas de memória de trabalho (Siegle *et al.*, 2007), os autores sugeriram que, a ETCC amplificaria o desempenho na TCC, resultando assim numa maior redução sintomática. Vanderhasselt e colaboradores (2015) focaram ainda o seu trabalho nos pensamentos ruminativos, e na relação destes com a desregulação em processos de memória de trabalho. No entanto, nenhum dos autores encontrou evidência de que a adição de ETCC potenciase os efeitos da CCT. Brunoni e colaboradores (2014) concluíram que o tratamento combinado apenas foi mais eficaz em pacientes mais velhos. Sugerindo que este tipo de terapia combinada poderá ser particularmente eficaz neste subgrupo de pacientes.

O único estudo que recorreu a um modelo psicoterapêutico convencional utilizou a combinação de ETCC com Psicoterapia Psicodinâmica Breve, em pacientes com PDM (Nejati, Salehinejad, Shahidi, & Abedin, 2017).

A Depressão é uma patologia que envolve uma desregulação em várias áreas, nomeadamente, emocional, social e neuronal (Clark, Chamberlain, & Sahakian, 2009). Nejati e colaboradores (2017) justificaram a utilização de tratamento combinado de ETCC com Psicoterapia colocando a hipótese de que a Psicoterapia seria eficaz no tratamento dos aspetos sociais e emocionais da Depressão, e a ETCC no tratamento dos aspetos neuronais. Em linha com os resultados encontrados por Segrave e colaboradores (2014), todas as intervenções produziram efeitos significativos na redução da sintomatologia depressiva logo após o tratamento. No entanto, foi no grupo PIN-CODES (terapia combinada de ETCC com Psicoterapia) que o tamanho do efeito foi maior, tendo sido o único capaz de manter os resultados a longo prazo.

Dos 4 estudos aqui analisados, apenas dois encontraram evidência em favor da superioridade do tratamento combinado no tratamento da PDM (Nejati *et al.*, 2017; Segrave *et al.*, 2014). Ambos estudos partilhavam algumas comunalidades, como a montagem utilizada (ânodo no F3 e cátodo na área Supraorbital Contralateral), o uso de esponjas com uma área de superfície superior e, por fim, a evidência em prol de uma maior eficácia do tratamento combinado apenas surgiu nas avaliações

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

follow-up e não logo após o fim do tratamento. Para além disto, o aumento da intensidade da estimulação (tempo e intensidade de corrente) não se traduziu num aumento de eficácia da mesma.

Segrave e colaboradores (2014) e Nejati e colaboradores (2017) utilizaram uma montagem que consistiu na colocação do ânodo na área F3 e o cátodo na zona Supraorbital Contralateral. Segundo uma revisão realizada por Lefaucheur e colaboradores (2017), esta montagem é a única que reúne evidência suficientemente congruente para se constituir como eficaz no tratamento de PDM não resistente ao tratamento (Lefaucheur *et al.*, 2017).

Adicionalmente, Segrave e Nejati utilizaram esponjas com uma área superior aos dos restantes autores (35 cm² vs 25 cm²) o que se traduz numa estimulação menos focal, abrangendo assim uma área cerebral maior (Nitsche *et al.*, 2008). A Depressão é uma condição que envolve uma desregulação numa multitude de áreas corticais e límbicas (Mayberg, 2007; Fitzgerald, Laird, Maller, & Daskalakis, 2008) pelo que, pacientes com PDM poderão beneficiar de uma estimulação com maior extensão cortical e menos focalizada, atingindo assim um maior número de áreas.

Os resultados em favor do benefício do tratamento combinado foram encontrados apenas nos momentos de *follow-up*. Isto poderá significar que as últimas avaliações realizadas por Brunoni e colaboradores (2014) e Vanderhasselt e colaboradores (2015) poderão ter sido demasiado precoces, e por isso, incapazes de detetar os efeitos a longo-prazo que a ETCC poderá ter suscitado.

Na revisão aqui presente, o aumento do tempo de estimulação, assim como da intensidade de corrente não se associou a uma maior eficácia da ETCC. Estes resultados são paradoxais à literatura existente, dado que um aumento destes dois parâmetros se relaciona com efeitos mais significativos e prolongados no tempo (Nitsche *et al.*, 2008). Adicionalmente, os resultados encontrados por Nejati e colaboradores (2017) vão no sentido oposto ao encontrado por outros autores em que um menor intervalo inter-sessões prolonga os efeitos da ETCC (Monte-Silva, Kuo, Liebetanz, Paulus, & Nitsche, 2010).

Apesar da existência de evidência de que a ETCC é eficaz no tratamento da PDM quando aplicada de forma isolada (Fregni *et al.*, 2006; Boggio *et al.*, 2008; Loo *et al.*, 2012) e em combinação com psicofármacos antidepressivos (Brunoni *et al.*, 2013), a sua eficácia quando combinada com uma Intervenção Psicológica é ainda dúbia. Existe ainda uma grande heterogeneidade de parâmetros, nomeadamente, tipo de Intervenção Psicológica usada, montagem de elétrodos e intensidade da estimulação.

Estudo 2

Método

Amostra

Foram incluídos no presente estudo 2 participantes voluntários diagnosticados com Perturbação Depressiva Major de acordo com o DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*) sendo que o diagnóstico foi confirmado através SCID-CV (*Structured Clinical Interview for DSM – Clinical Version*). A Tabela 2. apresenta as principais características dos participantes incluídos no presente estudo, na avaliação pré-teste.

Os critérios de Inclusão foram 1) diagnóstico de Perturbação Depressiva Major, 2) idade mínima de 18 anos, e 3) serem capazes de assinar o consentimento informado. Os pacientes foram excluídos do estudo se possuísem 1) qualquer contraindicação ao tratamento com ETCC (e.g., presença de metal na cabeça ou dispositivos médicos implantados na cabeça) 2) alguma perturbação psiquiátrica ou neurológica grave ou instável para além da PDM, 3) historia de abuso de substâncias nos últimos 6 meses, 4) perturbação de personalidade, 5) perturbação de eixo III severa ou que ponha em risco a vida do participante, assim como alguma condição médica que possa piorar o estudo funcional do participante nos próximos seis meses, como doença oncológica, doenças coronárias, dos rins ou fígado, diabetes, 6) estar a participar noutro ensaio clínico; 7) estar em fase de ajustamento de medicação para a Depressão.

Tabela 2

Caracterização dos Participantes

	Participante R.	Participante C.
Género	Masculino	Feminino
Profissão	Funcionário em Empresa de Eventos	Professora do Ensino Especial
Escolaridade	12º ano	Mestrado
Idade	27	39
Idade ao início dos sintomas	21	38
Diagnóstico	Perturbação Depressiva Major	Perturbação Depressiva Major
Comorbilidades	Perturbação de Ansiedade Social/Desempenho	_____

Procedimento

O recrutamento dos participantes foi realizado através de meios sociais, nomeadamente, pela publicitação do estudo na página do Laboratório de Neurociência Psicológica e através do *email* institucional da Universidade do Minho.

Numa primeira fase foi realizada a avaliação da elegibilidade dos participantes. A avaliação de elegibilidade caracterizou-se pelo preenchimento de questionários de elegibilidade que continham os critérios de inclusão e exclusão do estudo e o Questionário de Elegibilidade para ETCC (Carvalho & Leite, 2016). Caso a elegibilidade se verificasse, o consentimento informado era assinado. Em seguida os participantes preenchem os seguintes questionários *Beck Depression Inventory* (BDI), *Beck Anxiety Inventory* (BAI), *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI), Satisfação com a Vida e *Pittsburgh Sleep Quality Index* (ver figura 2).

O estudo aqui apresentado enquadra-se num estudo randomizado e duplo-cego, sendo que todos os participantes são aleatoriamente alocados a um de dois grupos: Tratamento Combinado (Psicoterapia Cognitivo-Comportamental + ETCC Ativa) e Tratamento Psicoterapêutico (Psicoterapia Cognitivo-Comportamental + ETCC *sham*). No presente estudo, ambos os participantes foram alocados ao grupo de Tratamento Combinado.

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

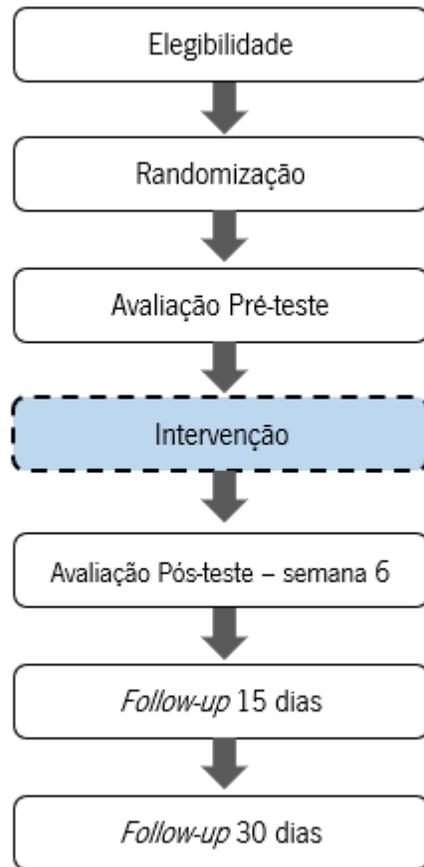


Figura 2. Esquema representativo do procedimento do estudo.

O estudo teve uma duração de 6 semanas, iniciando com uma fase de avaliação pré-teste. De seguida, foi realizada a fase de intervenção intensiva, com duração de 2 semanas. Neste período foram aplicadas 10 sessões diárias de ETCC e 4 sessões de PCC (duas vezes por semana). Nas duas semanas seguintes, foram aplicadas 4 sessões de PCC e 4 de ETCC, por semana, duas vezes por semana. Por fim, os participantes foram avaliados à sexta semana, 15 dias e 1 mês após o final do tratamento, à exceção do Participante R. que por impossibilidades de carácter pessoal apenas realizou o *follow-up* de 1 mês (ver Figura 3). Todos os momentos de avaliação consistiram na recolha de dados através de EEG (Eletroencefalograma; analisado num outro estudo), BDI e de outras escalas clínicas (STAI, BAI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*, e *Satisfaction with Life Scale*).

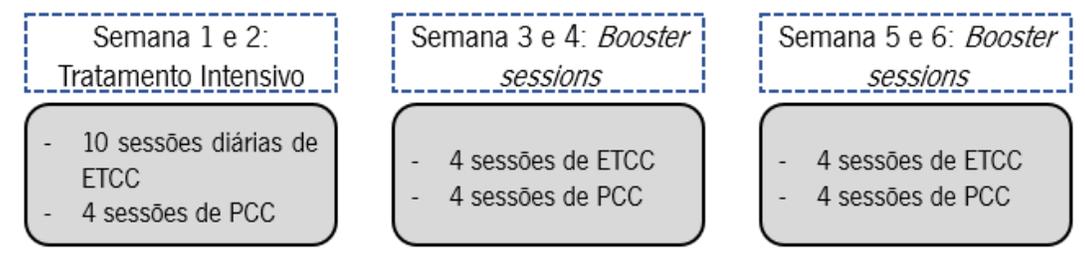


Figura 3. Esquema da Fase de Intervenção com os respetivos momentos temporais. ETCC: Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua; PCC: Psicoterapia Cognitivo-Comportamental.

Durante a fase de tratamento, ambos os participantes receberam ETCC ativa e Psicoterapia Cognitivo-Comportamental. Antes e após cada sessão de ETCC foi aplicada a Escala Analógica Visual (EVA) em que são analisados os efeitos adversos que poderão surgir devido à aplicação da ETCC. Na última sessão de cada participante foi aplicado um questionário de avaliação do Cegamento. As sessões de ETCC eram administradas simultaneamente às sessões de Psicoterapia, no entanto com durações diferentes (ETCC – 20 minutos; PCC – 45 minutos).

Psicoterapia Cognitivo-Comportamental

Foram administradas 12 sessões de Psicoterapia seguindo o Protocolo Unificado de Tratamento Transdiagnóstico para Perturbações Emocionais (Barlow *et al.*, 2011). As sessões ocorreram duas vezes por semana e tiveram uma duração de 45 minutos. Foram administradas no Serviço de Psicologia da Escola de Psicologia da Universidade do Minho. As sessões foram altamente estruturadas e desenhadas para cada participante. O Psicólogo responsável pelas sessões estava inscrito na Ordem dos Psicólogos Portugueses (OPP), passou por uma fase de treino no Protocolo de intervenção utilizado (Barlow *et al.*, 2011) e encontrava-se sob supervisão do Investigador Principal do projeto. As sessões seguiram as *Guidelines* da NICE (*National Institute for Clinical Excellence*).

Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC)

A ETCC foi aplicada através do *Eldith Stimulator DC+ (Neuroconn, DE)*, e seguiu os mesmos parâmetros do estudo realizado por Brunoni e colaboradores (2013). A montagem consistiu na colocação do elétrodo anodal no CPFLDL esquerdo (F3) e do elétrodo catodal no CPFLDL direito (F4), de acordo com o Sistema Internacional de EEG 10-20 (Jasper, 1958; ver Figura 4). O objetivo da

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

presente montagem foi atuar ao nível da potencial hipoactividade do CPFDL esquerdo e hiperatividade do CPFDL direito. Os elétrodos foram envolvidos em esponjas com uma área de 35 cm² e embebidos em NaCl. Ambos os participantes receberam 18 sessões de estimulação com uma intensidade de corrente de 2 mA, durante 30 minutos. Os participantes iniciaram a estimulação com uma fase *ramp-in* (15 segundos), e terminam com uma fase *ramp-out* (15 segundos) (ver Figura 5).

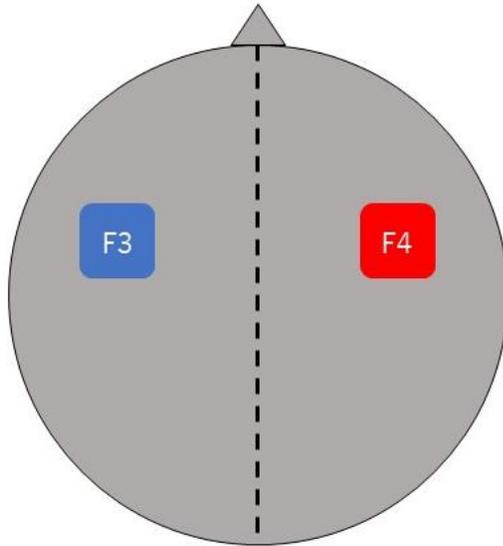


Figura 4. Montagem utilizada: ânodo na área F3 (CPFDL esquerdo), cátodo na área F4 (CPFDL direito).

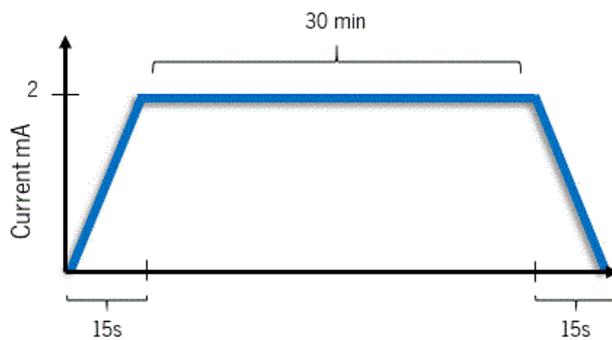


Figura 5. Imagem ilustrativa do processo *ramp-in/ramp-out*.

Instrumentos de Avaliação

Instrumentos utilizados para avaliação de elegibilidade e para a psicoterapia

Questionário de Elegibilidade para Participação no Estudo (Carvalho & Leite, 2016). Avalia a elegibilidade através dos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Questionário de Elegibilidade para ETCC (Carvalho & Leite, 2016). Questionário que contém contraindicações ao tratamento com ETCC.

Structured Clinical Interview for DSM (SCID). Entrevista semiestruturada desenvolvida para a realização do diagnóstico das principais perturbações contidas no DSM (Spitzer, Williams, Gibbon & First, 1990). No presente estudo será utilizada a SCID-CV (*Clinical Version*) que contém apenas os diagnósticos do DSM-IV encontrados com mais frequência na prática clínica (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1996).

Instrumento de avaliação para o resultado primário do estudo

Beck Depression Inventory (BDI). Escala utilizada para avaliar o objetivo primário deste estudo. Instrumento desenvolvido por Beck (1961) e constituído por 21 itens, com 4 respostas possíveis. Este instrumento providencia uma abordagem quantitativa à avaliação da severidade da sintomatologia depressiva em adolescentes e adultos. No presente estudo é utilizada uma versão da BDI traduzida por McIntyre e McIntyre (1995).

Instrumentos de avaliação dos resultados secundários do estudo

Beck Anxiety Inventory (BAI). Instrumento de 21 itens construído para avaliar a severidade da ansiedade em populações psiquiátricas com ótimas capacidades discriminatórias entre perturbações ansiógenas e não ansiógenas (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). A sua validação para a população portuguesa foi realizada por Quintão, Delgado e Prieto (2013).

State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Questionário de autorrelato com 40 itens dividido em 2 escalas (Y-1 e Y-2) com 20 itens cada uma, sendo a escala Y-1 dedicada à medida da ansiedade-estado e a escala Y-2 dedicada à medida da ansiedade-traço (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983). A adaptação, tradução e aferição do questionário para a população portuguesa foi realizada por Santos e Silva (1997) e posteriormente por Silva e Campos (1998). Para o presente estudo foi utilizada a versão experimental desenvolvida por McIntyre e McIntyre (1995).

Pittsburgh Sleep Quality Index (Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh). O instrumento contém 19 questões que pretendem avaliar a qualidade e dificuldades do sono num período de 1 mês.

Os 19 itens dividem-se em 7 componentes: qualidade do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, dificuldades do sono, uso de medicação para dormir e disfunção durante o dia (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1988).

Satisfaction with Life Scale. Instrumento constituído por 5 itens que pretende avaliar, de uma forma global, a satisfação com a vida dos indivíduos (Diener, Emmons, Larsen, & Griffin, 1985).

Escala Visual Analógica (EVA). Foram aplicadas de forma a monitorizar sintomas antes e logo após cada sessão de ETCC. A escala é composta por 10 itens. Cada item é medido de forma contínua através de uma linha de 10 centímetros, onde o seleciona o ponto que representa a perceção do seu estado atual. Foi utilizada uma versão adaptada por Carvalho e Leite (2016).

Análise de Dados

Dado o tamanho reduzido da amostra ($n = 2$), não foi possível a realização de testes estatísticos paramétricos ou não paramétricos, pelo que, para avaliar as medidas primárias e secundárias, foi analisada a Variação Percentual dos resultados entre as medidas pré e pós-teste, e seguimento (ver Figura 6).

$$\frac{\text{Pré} - \text{Pós teste}}{\text{Pré Teste}} \times 100$$

Figura 6. Fórmula do cálculo da Variação Percentual.

De modo a avaliar se as mudanças observadas entre a avaliação pré-teste e pós-teste têm relevância clínica significativa, foi calculado *Reliable Change Index* (RCI) para cada um dos pacientes. Para isso, o RCI utiliza uma fórmula em que a diferença nos scores dos participantes é dividida pelo Erro Standard da Medida em questão, calculado através dos coeficientes de Alfa de Cronbach e os Desvios-Padrão dos instrumentos utilizados (e.g., BDI) (Jacobson & Truax, 1991).

Para analisar a existência de efeitos adversos resultantes das sessões de ETCC, foram analisados os questionários VAS. Para isso, foi aplicado o Teste Não Paramétrico de *Wilcoxon* de Amostras Relacionadas para testar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as médias da avaliação pré e pós sessão, para cada um dos dez itens da escala.

Resultados

Ambos os participantes reportaram melhorias clinicamente significativas nas variáveis: sintomatologia depressiva, ansiedade-estado e traço e satisfação com a vida (ver Tabela 3 e 4).

Tabela 3

Descrição dos resultados por participante e momento de avaliação. (Y1: Ansiedade-estado; Y2: Ansiedade-traço)

Instrumentos	Participante R.			Participante C.			
	Pré-teste	Pós-teste	Follow-up 1 mês	Pré-teste	Pós-teste	Follow-up 15 dias	Follow-up 1 mês
BDI	22	0	0	15	2	4	3
STAI	48 (Y1), 58 (Y2)	20 (Y1), 23 (Y2)	19 (Y1), 21(Y2)	40 (Y1), 44(Y2)	29 (Y1), 29 (Y2)	25(Y1), 26 (Y2)	24(Y1), 25 (Y2)
BAI	3	1	0	8	7	0	2
SV	10	30	27	21	30	28	32
IQSP	7	3	0	7	4	4	3

BDI: Beck Depression Inventory; STAI: Strait-Trait Anxiety Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory; SV: Satisfação com a Vida; IQSP: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

Tabela 4

Valores das melhorias e RC's de ambos os participantes. (RCI: Reliable Change Index)

Instrumentos	Participante R.			Participante C.		
	Pré - Pós	RCI	Melhoria clinicamente significativa	Pré - Pós	RCI	Melhoria clinicamente significativa
BDI	22	10.04	Sim	13	10.04	Sim
STAI	28 (Y1), 35 (Y2)	7.99 (Y1); 7.68 (Y2)	Sim	11 (Y1), 15 (Y2)	7.85 (Y1); 6.92 (Y2)	Sim
BAI	2	9.26	Não	1	9.26	Não
SV	-20	6.43	Sim	-9	6.43	Sim
IQSP	4	5.83	Não	3	5.83	Não

Resultado Primário

Relativamente à medida de humor, os participantes encontravam-se, no início do estudo, em intervalos diferentes de acordo com a intensidade da sua sintomatologia. O Participante R. encontrava-se no intervalo de Depressão Moderada a Severa (19-29) e a Participante C. no intervalo de Depressão Ligeira (10-18) (Beck, 1961; Campos & Gonçalves, 2011).

O Participante R. apresentou uma remissão completa dos sintomas na avaliação pós-teste, exibindo uma redução clinicamente significativa (RC: -6.0767), com uma redução de 100% na sua sintomatologia depressiva. A Participante C. obteve uma redução clinicamente significativa (RC: -4.1432), correspondendo a uma diminuição de 86.7% na avaliação pós-teste. Ambos os participantes se encontravam no intervalo Assintomático na medida pós-teste.

Medidas Secundárias

Foi também verificada uma diminuição da intensidade de sintomatologia ansiogénica.

O Participante R. apresentou uma redução clinicamente significativa em ambas as subescalas (Y1: -9.7121; Y2: -12.6382) de 58.3% na medida de ansiedade-estado e 60.3% na ansiedade-traço na avaliação pós-teste. A Participante C. exibiu uma redução clinicamente significativa em ambas as subescalas (Y1: -3.8857; Y2: -6.0043) de 27.5% na ansiedade-estado e 34.09% na ansiedade-traço. Ambos os participantes encontravam-se acima da média para a população saudável no momento pré-teste, tendo, à sexta semana, reportado níveis de ansiedade nestas medidas, abaixo dessa mesma média. Como medida de ansiedade geral medida pela BAI ambos os participantes apresentaram reduções clinicamente não significativas na avaliação à sexta semana. O Participante R. apresentou uma redução de 66.7% (RC: -0.5987). A Participante C. apresentou uma redução de 12.5% (RC: -0.2994).

Foram reportadas melhorias na qualidade do sono de ambos os participantes.

O Participante R. reportou uma melhoria clinicamente não significativa (RC: -1.9022) de 57.1% na avaliação pós-teste. No mesmo momento de avaliação, a Participante C. apresentou uma redução clinicamente não significativa (RC: -1.4267) de 42.9%.

Ambos participantes apresentaram um aumento clinicamente significativo na sua satisfação com a vida.

Na avaliação pré-teste, o Participante R. contabilizou um score total compreendido no intervalo de Insatisfeito. Na avaliação pós-teste, este mesmo score apresentou um aumento clinicamente

significativo (RC: 8.6268) de 200%. A Participante C. iniciou o estudo pontuando a escala no intervalo Ligeiramente Insatisfeito tendo, à sexta semana, apresentado um aumento clinicamente significativo (RC: 3.8820) de 42.9%. O aumento no score de ambos os participantes traduz-se num aumento da sua Satisfação com a Vida.

Follow-ups

Ambos os participantes se mantiveram assintomáticos relativamente à medida primária do estudo nos *follow-ups* que seguiram a avaliação pós-teste. Inclusive, o Participante R. continuou a reportar remissão completa de sintomas, 1 mês após o fim da intervenção.

De acordo com a STAI, o Participante R. reportou uma redução total de 60.4% na ansiedade-estado e 63.8% na ansiedade traço. A Participante C. reportou uma redução total 40% na ansiedade-estado e 43.19% na ansiedade traço. Estas reduções foram acompanhadas pelos resultados na BAI. O Participante R. reportou remissão completa de sintomas no *follow-up* de 1 mês. Na última avaliação, a Participante C. evidenciou uma redução de 75%.

Relativamente ao Índice de Qualidade de Sono, o Participante R. reportou uma remissão de sintomas no *follow-up* de 1 mês. A Participante C. reportou uma redução de 57.14% no último *follow-up*.

De acordo com a Satisfação de Vida, no *follow-up* de 1 mês, o Participante R. reportou um score compreendido no intervalo “Satisfeito” e Participante C. no intervalo de “Extremamente Satisfeito”.

Como é possível ser observado na Tabela 4., não foram encontradas diferenças clinicamente significativas entre as avaliações pré e pós sessões para qualquer um dos itens avaliados pela VAS, pelo que concluímos que não foram encontrados efeitos adversos resultantes das sessões.

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

Tabela 5

Médias e Desvios-Padrão dos vários itens nas medidas pré e pós sessões de ETCC da escala VAS.

Itens	Participante R		Participante C		Significância
	Pré-teste Média (DV)	PÓS-teste Média (DV)	Pré-teste Média (DV)	Pós-teste Média (DV)	
Cansaço	1.61 (1.38)	1.35 (1.17)	1.78 (.81)	1.68 (0.89)	.180
Ansiedade	1.11 (1.53)	.76 (.97)	1.5 (.99)	0.75 (.42)	.180
Tristeza	.89 (1.49)	.65 (.93)	.28 (.75)	0.50 (.69)	.655
Agitação	.67 (.91)	.59 (.71)	1.06 (.73)	0.38 (0.5)	.180
Sonolência	2.44 (1.58)	2.11 (1.36)	1.72 (.83)	1.94 (.77)	.655
Comichão	.78 (.43)	.18 (.39)	2.06 (.64)	0.19 (.75)	.180
Dor de Cabeça	0	0	0	0	1.000
Outras Dores	0	0	0	0.125 (.50)	.317
Formigueiro	.72 (.46)	.12 (.33)	2.17 (.62)	0	.180
Sabor Metálico na Boca	.00	.00	.00	.00	1.000

Discussão

O presente estudo pretendeu avaliar os efeitos do tratamento combinado de PCC com ETCC, em 2 pacientes com PDM, na severidade do humor avaliada pelo BDI após 6 semanas de intervenção. Foram também avaliados, enquanto objetivos secundários, o efeito da intervenção noutras medidas clínicas (ansiedade, qualidade do sono e satisfação com a vida) e ainda os efeitos da intervenção a curto prazo (até 1 mês após término da intervenção).

Ambos os pacientes apresentaram melhorias clinicamente significativas, tal como expresso, na *Reliable Change*, nas medidas de sintomatologia depressiva, ansiedade-estado e traço e satisfação com a vida. A intervenção foi capaz de reduzir significativamente a intensidade da sintomatologia depressiva de ambos os pacientes para níveis não clínicos, tendo esta melhoria sido mantida nos seguimentos. Adicionalmente, 1 paciente reportou remissão completa dos sintomas.

Os resultados aqui apresentados vão ao encontro do reportado pelo estudo de caso de D'Urso e colaboradores (2012) em que uma paciente de 52 anos com Depressão resistente ao tratamento exibiu uma remissão completa dos sintomas após uma intervenção de 6 semanas de TCC combinada

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

com ETCC. Tal como no presente estudo, os autores utilizaram uma montagem bilateral com o ânodo colocado no F3 e o cátodo no F4.

Até então, apenas dois estudos apresentaram resultados em favor da eficácia do tratamento combinado de ETCC com uma Intervenção Psicológica em pacientes com Depressão. (Nejati *et al.*, 2017; Segrave *et al.*, 2014). No entanto, estes autores utilizaram uma montagem em que o ânodo foi colocado no F3 e o cátodo na área Contralateral Supraorbital. Dois estudos utilizaram ETCC com uma montagem bilateral, semelhante à usada no presente estudo, combinada com TCC no tratamento de pacientes com Depressão. No entanto, estes não encontraram resultados que apontassem para a superioridade do tratamento combinado em comparação com ambos os tratamentos aplicados de forma isolada (A R Brunoni *et al.*, 2014; Vanderhasselt *et al.*, 2015).

Ambos os participantes apresentaram uma redução na sua sintomatologia ansiógena.

Esta redução poderá ser explicada pelo facto de que a montagem bilateral usada no presente estudo possui uma eficácia semelhante ao encontrado em fármacos ansiolíticos (Ironsides, O'Shea, Cowen, & Harmer, 2016). Embora pouco explorada, a ETCC pode ser eficaz no tratamento de Perturbações de Ansiedade (Kuo, Chen, & Nitsche, 2017).

No momento pré-teste, ambos scores totais dos participantes na medida STAI se encontravam acima da média para a população saudável, enquanto que, na medida BAI, os scores dos participantes correspondiam a níveis mínimos de ansiedade. Esta discrepância poderá dever-se ao facto da BAI se constituir numa medida mais específica para avaliação da ansiedade e menos suscetível de ser influenciada por outras patologias, como por exemplo, a Depressão (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). Por outro lado, é frequente que pacientes com Depressão exibam sintomas ansiosos significativos (Gorman, 1996; Fava *et al.*, 2008). De facto, cerca de 58% da população com PDM apresenta uma perturbação de ansiedade comórbida (Kessler, Nelson, McGonagle, Liu, Swartz, Blazer, 1996).

Apesar de clinicamente não significativa, ambos os participantes exibiram um aumento na sua qualidade do sono. Dificuldades do sono são um dos critérios para o diagnóstico de PDM, pelo que cerca de 75% de pacientes com PDM apresentam dificuldades em manter ou iniciar o sono (Nutt, Wilson, & Paterson, 2008). Existe evidência de que ETCC possa produzir um sono mais profundo (Marshall, 2004), mais eficiente (Suely *et al.*, 2007) e com maior qualidade (Minichino *et al.*, 2014). Por outro lado, a literatura mostra que a TCC constitui-se numa terapêutica eficaz na diminuição da

latência e aumento da eficiência do sono, capaz de manter estas melhorias a longo prazo, sendo mais eficaz que a farmacoterapia (Jacobs, Pace-Schott, Stickgold, & Otto, 2004; Edinger, Wohlgemuth, Radtke, Marsh, & Quillian, 2001).

Por fim, a melhoria em todas estas variáveis (sintomatologia depressiva, ansiógena e qualidade do sono) poderá ter conduzido a um aumento na Satisfação com a Vida de ambos os participantes.

A PDM é uma das maiores causas de disfuncionalidade a nível global, cuja prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos anos (WHO, 2017). Para além disto, a Depressão tem um carácter recorrente pois cerca de 30% dos indivíduos voltam a experienciar um segundo episódio da doença (Zandi *et al.*, 2008). Dado a eficácia limitada das opções terapêuticas disponíveis, torna-se urgente o desenvolvimento de novas estratégias que providenciem uma resposta eficaz ao elevado número de pacientes que não encontra resposta para a PDM. Os resultados do presente estudo constituem o tratamento combinado de ETCC com TCC como uma técnica promissora no tratamento da PDM. No entanto, os resultados deverão ser interpretados com cuidado, dado que, pela ausência de grupo de controlo, vários fatores poderão ter contribuído para a melhoria dos sintomas. Nomeadamente, as sessões de ETCC ou TCC por si só, ou o contacto regular com o terapeuta durante as sessões de ETCC. Por isso, estudos futuros deverão tentar colmatar estas e as seguintes limitações através de um maior controlo metodológico: (1) tamanho reduzido da amostra, (2) a ausência de grupos de controlo (e.g., ETCC placebo + TCC), (3) a ausência de avaliações intermédias (e.g., no final das duas semanas de intervenção com ETCC) e (4) o uso de apenas uma medida de humor.

Conclusão

Através da integração dos dados obtidos a partir de ambos os estudos, é possível concluir que a ETCC se constitui numa terapêutica promissora quando combinada com uma Intervenção Psicológica, no tratamento da Depressão. No entanto, existe ainda uma carência de estudos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, com maior poder amostral e consistentes nos seus parâmetros de estimulação que estabeleçam este tipo de Tratamento Combinado como uma terapêutica eficaz. Para além disto, estudos futuros dever-se-ão focar nos efeitos do Tratamento Combinado a longo-prazo.

Referências

- Almeida, J., & Xavier, M. (2013). Estudo Epidemiológico de Saúde Mental (Vol. 1). Retrieved from: http://www.fcm.unl.pt/main/alldoc/galeria_imagens/Relatorio_Estudo_Saude-Mental_2.pdf.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)*. Arlington, VA: Author.
- Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011) 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. DOI: 10.1016/j.brs.2010.06.004.
- Baghai, T., Möller, H., & Rupprecht, R. (2006). Recent Progress in Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment Options of Major Depression. *Current Pharmaceutical Design*, 12, 503-515.
- Barlow, D. H., Farchione, T. J., Fairholme, C. P., Ellard, K. K., Boisseau, C. L., Allen, L. B., & May, J. T. E. (2011). *Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders: Therapist Guide*. New York, NY: Oxford University Press.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Beck, A. T., (1970). Cognitive Therapy: Nature and Relation to Behavior Therapy. *Behavior Therapy*, 1, 184–200.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An Inventory for Measuring Clinical Anxiety. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56, 893-897.
- Boggio, P. S., Rigonatti, S. P., Ribeiro, R. B., Myczkowski, M. L., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). A Randomized, Double-Blind Clinical Trial on the Efficacy of Cortical Direct Current Stimulation for the Treatment of Major Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 249-254. DOI: 10.1017/S1461145707007833.
- Brunoni, A. R., 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*, 5, 174-195, DOI: 10.1016/j.brs.2011.03.002.

- Brunoni, A. R., Boggio, P. S., De Raedt, R., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., Namur, V., ... Vanderhasselt, M. A. (2014). Cognitive Control Therapy and Transcranial Direct Current Stimulation for Depression: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Trial. *Journal of Affective Disorders, 162*, 43–49. DOI: 10.1016/j.jad.2014.03.026.
- Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Fregni, F., Boggio, P. S., & Priori, A. (2012). Transcranial Direct Current Stimulation for The Treatment of Major Depressive Disorder: A Summary of Preclinical, Clinical and Translational Findings. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 39(1)*, 9-16. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.016.
- Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Fregni, F., Palm, U., Padberg, F., Blumberger, D. M., ... Loo, C. K. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation for Acute Major Depressive Episodes: Meta-Analysis of Individual Patient Data. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 208(6)*, 522–531. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.164715.
- Brunoni, A. R., Teng, C. T., Correa, C., Imamura, M., Brasil-Neto, J. P., Boechat, R. ... Fregni, F. (2010). Neuromodulation Approaches for the Treatment of Major Depression: Challenges and Recommendations From a Working Group Meeting. *Arquivos de Neuropsiquiatria, 68(3)*, 433-451.
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanao, T. A., de Oliveira, J. F., Vieira, G. P., ... Fregni, F. (2011). Sertraline vs. Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Trial - SELECT TDCS: Design, Rationale and Objectives. *Contemporary Clinical Trials, 32(1)*, 90–98. DOI: 10.1016/j.cct.2010.09.007.
- Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., Oliveira, J. F., Goulart, A., ... Fregni, F. (2013). The Sertraline vs Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study. *Jama Psychiatry 70(4)*, 383-391. DOI: 10.1001/2013.jamapsychiatry.32.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Research, 28(2)*, 193-213.
- Cheng A. T., Chen, T. H., Chen, C. C., Jenkins, R. (2000). Psychosocial and Psychiatric Risk Factors for Suicide. Case-control Psychological Autopsy Study. *The British Journal of Psychiatry, 177*, 360-365.

- Clark, L., Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2009). Neurocognitive Mechanisms in Depression: Implications for Treatment. *Annual Review of Neuroscience, 32(1)*, 57–74. DOI: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125618.
- Cuijpers, P., Berking, M., Andersson, G., Quigley, L., Kleiboer, A., & Dobson, K. S. (2013) A Meta-Analysis of Cognitive-Behavioural Therapy For Adult Depression, Alone and In Comparison With Other Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry, 58(7)*, 376-385. DOI: 10.1177/070674371305800702.
- Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent Activity in the Prefrontal Cortex During Working Memory. *Trends in Cognitive Sciences, 7(9)*, 415-423.
- D'Urso, G., Mantovani, A., Micillo, M., Priori, A., & Muscettola, G. (2013). Transcranial direct current stimulation and cognitive-behavioral therapy: Evidence of a synergistic effect in treatment-resistant depression. *Brain Stimulation, 6(3)*, 465–467. DOI: 10.1016/j.brs.2012.09.003.
- DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Amsterdam J.D., Shelton, R. C., Young, P. R., Salomon, R. M., ... Gallop, R. (2005). Cognitive Therapy vs Medications In the Treatment of Moderate to Severe Depression. *Archive of General Psychiatry, 62*, 409–16. DOI: 10.1001/archpsyc.62.4.409.
- Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The Satisfaction With Life Scale. *Journal of Personality Assessment, 49(1)*, 71-75.
- Drevets, W. C. (2007). Orbitofrontal Cortex Function and Structure in Depression. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1121*, 499-527. DOI: 10.1196/annals.1401.029.
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain Structural and Functional Abnormalities in Mood Disorders: Implication for Neurocircuitry Models of Depression. *Brain Structure and Function, 213(1-2)*, 93-118. DOI: 10.1007/s00429-008-0189-x.
- Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., Radtke, R. A., Marsh, G. R., & Quillian, R. E. (2001). Cognitive Behavioral Therapy for Treatment of Chronic Primary Insomnia. *Jama, 285(14)*, 1856. DOI: 10.1001/jama.285.14.1856
- Elkin, I., Gibbons, R. D., Shea, M. T., Sotsky, S. M., Watkins, J. T., Pilskonis, P. A., & Hedeker, D. (1995). Initial Severity and Differential Treatment Outcome in The National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 63(5)*, 841–847.
- Ellis, A. (1962). *Reason And Emotion In Psychotherapy*. Oxford, England: Lyle Stuart.

- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N., ... Trivedi, M. H. (2008). Difference in Treatment Outcome in Outpatients with Anxious versus Nonanxious Depression: a STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, *165*(3), 342-351.
- Fingelkurts, A. A., Fingelkurts, A. A., Ryttsälä, H., Suominen, K., Isometsä, E., & Kähkönen, S. (2006). Composition of brain oscillations in ongoing EEG during major depression disorder. *Neuroscience Research*, *56*(2), 133–144. DOI: 10.1016/j.neures.2006.06.006.
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A Meta-Analytic Study of Changes in Brain Activation in Depression. *Human Brain Mapping*, *29*(6), 683–695. DOI: [10.1002/hbm.20426](https://doi.org/10.1002/hbm.20426).
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M. & Williams, J. B. (1996). Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of Major Depression with Transcranial Direct Current Stimulation. *Bipolar Disorders*, *8*(2), 203-204.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., ... Pascual-Leone, A. (2005). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of Prefrontal Cortex Enhances Working Memory. *Experimental Brain Research*, *166*(1), 23–30. DOI: 10.1007/s00221-005-2334-6
- Fregni, F., 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. DOI: 10.3109/10601333.2015.980944.
- Gbadeyan, O., McMahon, K., Steinhilber, M., & Meinzer, M. (2016). Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Adaptive Cognitive Control: A High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Study. *Journal of Neuroscience*, *36*(50), 12530 –12536. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2450-16.2016.
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2016). Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability for 310 Diseases and Injuries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, *388*(10053), 1545-1602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

- Goldberg, D., Privett, M., Ustun, B., Simon, G., & Linden, M. (1998). The Effects of Detection and Treatment on the Outcome of Major Depression in Primary Care: A Naturalistic Study in 15 Cities. *British Journal of General Practice*, *48*, 1840-1844.
- Gorman, J. M. (1996). Comorbid Depression and Anxiety Spectrum Disorders. *Depression and Anxiety*, *4*, 160-168. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6394(1996)4:4<160::AID-DA2>3.0.CO;2-J
- Hiser, J., & Koenigs, M. (2017). The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology. *Biological Psychiatry*, *83(8)*, 638-647. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.10.030.
- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*, *36(5)*, 427-440. DOI: 10.1007/s10608-012-9476-1.
- Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Shelton, R. C., Amsterdam, J. D., Salomon, R. M., & O'Reardon, J. P., ... Gallop, R. (2005). Prevention of Relapse Following Cognitive Therapy Vs. Medications in Moderate To Severe Depression. *Archives of General Psychiatry*, *62*, 417-422.
- Ijaz, S., Davies, P., Williams, C. J., Kessler, D., Lewis, G., & Wiles, N. (2018). Psychological Therapies for Treatment-Resistant Depression in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *5*, CD010558. DOI: 10.1002/14651858.CD010558.pub2
- Instituto Nacional de Estatística (2015). Taxa de Mortalidade Padronizada por Lesões Autoprovocadas Intencionalmente (Suicídio) por 100 000 Habitantes (N.º) por Local de Residência (NUTS - 2013) e Sexo. Retrieved from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0003795&contexto=bd&selTab=tab2.
- Ironside, M., O'Shea, J., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2016). Frontal Cortex Stimulation Reduces Vigilance to Threat: Implications for the Treatment of Depression and Anxiety. *Biological Psychiatry*, *79(10)*, 823-830. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.06.012.
- Jacobs, G. D., Pace-Schott, E. F., Stickgold, R., & Otto, M. W. (2004). Cognitive Behavior Therapy and Pharmacotherapy for Insomnia. *Archives of Internal Medicine*, *164(17)*, 1888. DOI: [10.1001/archinte.164.17.1888](https://doi.org/10.1001/archinte.164.17.1888).

- Jacobson, N. S. & Truax, P. (1991). Clinical Significance: a Statistical Approach to Defining Meaningful change in Psychotherapy Research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 59(1)*, 12-19.
- Jasper, H. H. (1958). Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 10*, 370-375.
- Kessler, R. C., Nelson, C. B., McGonagle, K. A., Liu, J., Swartz, M., & Blazer, D. G. (1996). Comorbidity of DSM-III-R Major Depressive Disorder in the General Population: Results from the US National Comorbidity Survey. *The British Journal of Psychiatry, 30*, 7-30.
- Kessler, R. C., Berghund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., ... Wang, P. S. (2003). The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From The National Comorbidity Survey Replication. *Journal of the American Medical Association, 289(23)*, 3095-3105. DOI: 10.1001/jama.289.23.3095.
- Koenigs, M. & Grafman, J., (2009). The Functional Neuroanatomy of Depression: Distinct Roles for Ventromedial and Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Behavioral Brain Research, 201(2)*, 239-243, DOI: 10.1016/j.bbr.2009.03.004.
- Koenigs, M., Huey, E. D., Calamia, M., Raymond, V., Tranel, D., & Grafman, J. (2008). Distinct Regions of Prefrontal Cortex Mediate Resistance and Vulnerability to Depression. *Journal of Neuroscience, 28(47)*, 12341-12348. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2324-08.2008
- Kuo, M. F., Chen, P. S., & Nitsche, M. A. (2017). The Application of tDCS for the Treatment of Psychiatric Diseases. *International Review of Psychiatry, 29(2)*, 146-167. DOI:10.1080/09540261.2017.1286299
- Lefaucheur, J.-P., 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, 128(1)*, 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- Liu, W., Mao, Y., Wei, D., Yang, J., Du, X., Xie, P., & Qiu, J. (2016). Structural Asymmetry of Dorsolateral Prefrontal Cortex Correlates with Depressive Symptoms: Evidence from Healthy Individuals and Patients with Major Depressive Disorder. *Neuroscience Bulletin, 32(3)*, 217-226. DOI: 10.1007/s12264-016-0025-x.

ETCC COM PSICOTERAPIA NA DEPRESSÃO

- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial Direct Current Stimulation for Depression: 3-Week, Randomized, Sham-Controlled Trial. *British Journal of Psychiatry*, *200*(1), 52–59. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.097634.
- Marshall, L. (2004). Transcranial Direct Current Stimulation during Sleep Improves Declarative Memory. *Journal of Neuroscience*, *24*(44), 9985–9992. DOI: 10.1523/jneurosci.2725-04.2004.
- Mayberg, H. S. (2007). Defining the Neural Circuitry of Depression: Toward a New Nosology with Therapeutic Implications. *Biological Psychiatry*, *61*(6), 729–730. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.01.013
- McIntyre, T. & McIntyre, S. (1995). *Inventário de Ansiedade Estado e Traço (STAI)*. Universidade do Minho, Braga, Portugal.
- Minichino, A., Bersani, F. S., Spagnoli, F., Corrado, A., De Michele, F., Calò, W. K., ... Delle Chiaie, R. (2014). Prefronto-Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation Improves Sleep Quality in Euthymic Bipolar Patients: *A Brief Report. Behavioural Neurology*, *2014*, 1–3. DOI: 10.1155/2014/876521
- Moncrieff, J., Wessely, S., & Hardy, R. (2004). Active Placebos Versus Antidepressants for Depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD003012, DOI: 10.1002/14651858.CD003012.pub2.
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2010). Shaping the Optimal Repetition Interval for Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology*, *103*(4), 1735–1740. DOI: 10.1152/jn.00924.2009.
- Murray, E. A., Wise, S. P., & Drevets, W. C. (2011). Localization of Dysfunction in Major Depressive Disorder: Prefrontal Cortex and Amygdala. *Biological Psychiatry*, *69*(12), 43-54. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.09.041.
- Nejati, V., Salehinejad, M. A., Shahidi, N., & Abedin, A. (2017). Psychological Intervention Combined with Direct Electrical Brain Stimulation (PIN-CODES) for Treating Major Depression: A Pre-Test, Post-Test, Follow-Up Pilot Study. *Neurology Psychiatry and Brain Research*. *25*, 15-23. DOI: 10.1016/j.npbr.2017.05.003

- Nitsche, M. A., 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, 1(3)*, 206–223. DOI: 10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2007). Shaping the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology, 97(4)*, 3109–3117. DOI: 10.1152/jn.01312.2006
- Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Karrasch, R., Wächter, B., Liebetanz, D., Paulus, W., ... Nitsche, M. A. (2009). Serotonin Affects Transcranial Direct Current-Induced Neuroplasticity in Humans. *European Journal of Neuroscience, 66(10)*, 2720–2726. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.03.022.
- Nitsche, M., Feredoes, E., Boggio, P. S., Silva, M. T. A., Pascual-Leone, A., Berman, F., ... Paulus, W. (2005). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of Prefrontal Cortex Enhances Working Memory. *Experimental Brain Research, 166(1)*, 23–30. DOI: 10.1007/s00221-005-2334-6.
- Nusslock, R., Shackman, A. J., Harmon-Jones, E., Alloy, L. B., Coan, J. A., & Abramson, L. Y. (2011). Cognitive Vulnerability and Frontal Brain Asymmetry: Common Predictors of First Prospective Depressive Episode. *Journal of abnormal psychology, 120(2)*, 497-503, DOI: 10.1037/a0022940.
- Nutt, D. J., Wilson, S., & Paterson, L. (2008). Sleep Disorders as Core Symptoms of Depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 10(3)*, 329–336.
- Peselow, E. D., Tobia, G., Karamians, R., Pizano, D., & IsHak, W. W. (2014). Prophylactic Efficacy of Fluoxetine, Escitalopram, Sertraline, Paroxetine, and Concomitant Psychotherapy in Major Depressive Disorder: Outcome After Long-Term Follow-Up. *Psychiatry Research, 225(3)*, 680-686. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.11.022.
- Quintão, S., Delgado, A. R., & Prieto, G. (2013). Estudo de Validação da Versão Portuguesa do Beck Anxiety Inventory Mediante o Modelo Rasch Rating Scale. *Psicologia: Reflexão e Crítica, 26(2)*, 305-310.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., ... Fava, M. (2008). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or

- Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905-1917.
- Santos, S. C., & Silva, D. R. (1997). Adaptação do State-Trait Anxiety Inventory (STAI) – Form Y para a População Portuguesa: Primeiros Dados. *Revista Portuguesa de Psicologia*, 32, 85-98.
- Segrave, R. A., Arnold, S., Hoy, K., & Fitzgerald, P. B. (2014). Concurrent Cognitive Control Training Augments the Antidepressant Efficacy of tDCS: A Pilot Study. *Brain Stimulation*, 7(2), 325–331. DOI: 10.1016/j.brs.2013.12.008.
- Siegle, G. J., Ghinassi, F., & Thase, M. E. (2007). Neurobehavioral Therapies in The 21st Century: Summary of an Emerging Field and an Extended Example of Cognitive Control Training for Depression. *Cognitive Therapy and Research*, 31(2), 235–262. DOI: 10.1007/s10608-006-9118-6.
- Siegle, G. J., Price, R. B., Jones, N. P., Ghinassi, F., Painter, T., & Thase, M. E. (2014). You Gotta Work at It. *Clinical Psychological Science*, 2(4), 455–471. DOI: 10.1177/2167702614536160.
- Siegle, G. J., Steinhauer, S. R., Thase, M. E., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2002). Can't Shake That Feeling: Event-Related fMRI Assessment of Sustained Amygdala Activity in Response to Emotional Information in Depressed Individuals. *Biological Psychiatry*. 51(9), 693-707.
- Siegle, G. J., Thompson, W., Carter, C. S., Steinhauer, S. R., & Thase, M. E. (2007). Increased Amygdala and Decreased Dorsolateral Prefrontal BOLD Responses in Unipolar Depression: Related and Independent Features. *Biological Psychiatry*, 61,198-209.
- Silva, D. R., & Campos, R. C. (1998). Alguns Dados Normativos do Inventário de Estado-Traço de Ansiedade – Forma Y (STAI – Y) – de Spielberger, Para a População Portuguesa. *Revista Portuguesa de Psicologia*, 33, 71-88.
- Spielberger, C. D. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory: STAI (Form Y)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spitzer R. L., Williams J. B. W., Gibbon M., & First M. B. (1990). *Structured Clinical Interview for DSM-III-R*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Spoormaker, V. I., & Van Den Bout, J. (2005). Depression and Anxiety Complaints; Relations with Sleep Disturbances. *European Psychiatry*, 20(3), 243–245. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2004.11.006.

- Stewart, J. L., Coan, J. A., Towers, D. N., & Allen, J. J. (2014). Resting and Task-Elicited Prefrontal EEG Alpha Asymmetry in Depression: Support for the Capability Model. *Psychophysiology*, *51*(5), 446-55, DOI: 10.1111/psyp.12191.
- Suely, R., Felipe, F., Rafaela, G., Thiago, W., P., R. S., Sergio, T., ... C., V. A. (2007). Site-specific Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Sleep and Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Sham-controlled Study. *Pain Practice*, *7*(4), 297–306. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x.
- Suslow, T., Konrad, C., Kugel, H., Rumstadt, D., Zwitterlood, P., Schöning, S., ... Dannlowski, U. (2010). Automatic Mood-Congruent Amygdala Responses to Masked Facial Expressions in Major Depression. *Biological Psychiatry*, *67*(2), 155-160. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.07.023.
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., ... Fava, M. (2006). Evaluation of Outcomes with Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 28-40.
- van der Vinne, N., Vollebregt, M. A., van Putten, M. J. A. M., & Arns, M. (2017). Frontal Alpha Asymmetry as a Diagnostic Marker in Depression: Fact Or Fiction? A Meta-Analysis. *NeuroImage: Clinical*, *16*, 79–87. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.07.006.
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Baeken, C., Leyman, L., Clerinx, P., & D'haenen, H. (2006). The Influence of rTMS Over the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex on Top-Down Attentional Processes. *Brain Research*, *1137*(1), 111-116. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.12.050.
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Namur, V., Lotufo, P. A., Bensenor, I. M., Boggio, P. S., & Brunoni, A. R. (2015). Transcranial Electric Stimulation and Neurocognitive Training in Clinically Depressed Patients: a Pilot Study of The Effects on Rumination. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *57*, 93–99. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.09.015.
- Wells, A. (2000) *Emotional Disorders and Metacognition: Innovative Cognitive Therapy*. New York: Wiley.
- Wiles, N. J., Thomas L., Turner, N., Garfield, K., Kounali, D., Campbell, J., ... Hollinghurst, S. (2016). Long-Term Effectiveness and Cost-Effectiveness of Cognitive Behavioural Therapy as an Adjunct to Pharmacotherapy for Treatment-Resistant Depression in Primary Care: Follow-Up

of the Cobalt Randomized Controlled Trial. *Lancet Psychiatry*, 3(2), 137-144, DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00495-2.

World Health Organization (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Retrieved from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=42E64EA52509386612D635ECA7F34138?sequence=1>.

World Health Organization (2018). Fact Sheets: Depression. Retrieved from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

Zandi, P., Shao, H., Lee, B. H., Eaton, W. W., Nestadt, G., & Bienvenu, O. J. (2008). Population-Based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(5), 513–521. DOI: 10.1001/archpsyc.65.5.513